

Abt. der Med. Klinik und Poliklinik - Klinik B - der
Universität Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. G. Bruchmeyer)

Untersuchungen zur Ätiopathogenese,
Klinik und Therapie der Refluxösophagitis

Medizinische Dissertation

der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
vorgelegt von

Wilhelm B e r g e r

Aus der Med. Klinik und Poliklinik - Klinik D - der
Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof.Dr.G. Strohmeyer)

Untersuchungen zur Ätiopathogenese, Klinik und Therapie
der Refluxösophagitis

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der venia legendi für das Fach Innere Medizin
vorgelegt von

Wilhelm B e r g e s

GLIEDERUNG

1.	EINLEITUNG	5
2.	FRAGESTELLUNGEN	13
3.	UNTERSUCHUNGEN ZUR ÄTIOPATHOGENESE DER REFLUXÖSOPHAGITIS	14
3.1.	Bedeutung der Ösophagusmanometrie	14
3.1.1.	Allgemeine Probleme der Ösophagus- manometrie	14
3.1.2.	Manometrische Meßverfahren und ihre Probleme	21
3.1.3.	Pharmakomanometrische Untersuchungen von potentiell Reflux-fördernden Substanzen	26
3.1.3.1.	Pirenzepin	26
3.1.3.2.	Dopamin	35
3.1.3.3.	Proglumid	40
3.2.	Aggressive Faktoren. Untersuchungen nach Gastrektomie	42
3.3.	Defensive Faktoren. Speichelsekretion bei Patienten mit Refluxösophagitis.	50
3.4.1.	Schwerverlaufende Refluxösophagitis. Endobrachyösophagus bei primären Motilitätsstörungen der Speiseröhre.	55
3.4.2.	Untersuchungen zur Entstehung des Endobrachyösophagus. Artefizielle Schleimhautläsionen und Alkohol.	63
4.	UNTERSUCHUNGEN ZUR KLINIK DER REFLUX- ÖSOPHAGITIS	67
4.1.	Katamnestische Untersuchungen von Patienten mit Refluxösophagitis.	67

4.2.	Funktionsdiagnostische Untersuchungen	84
4.2.1.	Bedeutung und Probleme der Langzeit-pH-Metrie.	85
4.2.1.1.	Prognostische Aussagekraft von Langzeit-pH-Metrie und Ösophagusmanometrie bei Patienten mit Refluxösophagitis.	89
4.2.2.	Ösophagusmanometrie nach Gastrektomie.	93
4.3.	Endoskopische Befunde bei Patienten mit Refluxösophagitis.	106
4.4.	Nicht-Reflux-bedingte Ösophagitis.	109
4.4.1.	Medikamentös-bedingte Ösophagitis.	109
4.4.2.	Idiopathische intramurale Pseudodivertikulose.	121
4.4.3.	Herpes-Ösophagitis	129
5.	UNTERSUCHUNGEN ZUR KONSERVATIVEN THERAPIE DER REFLUXÖSOPHAGITIS	132
5.1.	Kontrollierte randomisierte Studie mit Cimetidin.	132
5.2.	Prospektive Studie mit Sucralfat.	143
5.3.	Bougierungsbehandlung bei peptischer Ösophagusstenose	147
6.	DISKUSSION	155
7.	ZUSAMMENFASSUNG	166
8.	LITERATURVERZEICHNIS	171

1. EINLEITUNG

Der Inhalt im Verdauungstrakt bewegt sich normalerweise in oro-analer Richtung oder er bleibt infolge sequentierender Bewegungen vorübergehend stationär. Bewegungen in oraler Richtung kommen physiologischerweise nur im Dickdarm und auch dort nur in geringem Ausmaß vor. Ansonsten ist dieser rückwärts gerichtete Fluß als pathologisch anzusehen. Besonders auffällig wird solch pathologischer Reflux im Bereich von Verschlusssystemen, die Organe im Verdauungstrakt voneinander trennen. Die zweifellos wichtigste und häufigste Refluxkrankheit tritt in der Speiseröhre auf.

Die Ätiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist bisher noch ungenügend aufgeklärt. Rückfluß in die Speiseröhre kommt in geringem Umfang auch normalerweise vor. Nur in wenigen Fällen jedoch entwickelt sich eine echte Refluxkrankheit, die in der Regel durch entzündliche Veränderungen der Speiseröhre bestimmt ist. Es ist bisher noch unklar, wodurch sich "physiologischer" von pathologischem Reflux unterscheidet. Unklar ist auch, welche Faktoren schließlich zur Entwicklung einer Refluxösophagitis führen.

1.1. Ösophagusmanometrie und Refluxösophagitis

Eine besondere Bedeutung wird dem gastroösophagealen Verschlusmechanismus beigemessen. Während nach früherer Auffassung mehrere Komponenten seine Verschlusfähigkeit bestimmen sollten (118), steht jetzt der untere Ösophagussphinkter ganz im Mittelpunkt des Interesses (Tab. 1).

Postulierte Antireflux-Mechanismen

His'scher Winkel

Zwerchfellzwinge

Flatterklappe

Phreno-oesophageale Membran

Angiomuskulärer Dehnverschluß

Intraabdominelle Lage des UÖS

UÖS

So fanden COHEN et al., daß Patienten mit den Symptomen einer Refluxkrankheit sich von gesunden Probanden nur durch die Höhe des Ruhedruckes des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) unterscheiden (45).

Hiatushernien, die zu einer Beeinträchtigung der meisten früher angeschuldigten Faktoren führen, fanden sich mit gleicher Häufigkeit bei Gesunden und Refluxkranken. Zudem konnte eine inverse Korrelation zwischen Intensität des gastroösophagealen Refluxes und der Höhe des Sphinkterdruckes gezeigt werden (80).

Zahlreiche Faktoren haben nach manometrischen Untersuchungen einen ungünstigen Einfluß auf den Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters; sie bewirken häufig vermehrt gastroösophagealen Reflux. Bei positivem Einfluß werden sie in einigen Fällen therapeutisch genutzt (Tab. 2).

Pathophysiologischer Faktor	UÖS ↓	UÖS ↑
Operative Eingriffe	Myotomie nach Heller Resektion der Kardia Totale Gastrektomie	Antirefluxoperation (z.B. Fundoplikation)
„Systemerkrankungen“	z.B. Sklerodermie Diabetische Neuropathie	
Mechanische Faktoren	Magensonde Langfristige Immobilisation	
Pharmaka (exogene und endogene neurohumorale Substanzen, Medikamente)	Glukagon, Sekretin, Prostaglandin E ₂ Östrogene, Progesteron, Anticholinergika, Beta- adrenergika, Nifedipin	Gastrin, Substanz P, Motilin, Bombesin, Prostaglandin F _{2α} , Carbachol, Bethanechol, Metoclopramid, Metiamid, Indometacin, Alpha- adrenergika
Nahrungs- und Genußmittel	Fette Nikotin Alkohol	Protein

Tab. 2: Faktoren mit ungünstigem und günstigem Einfluß auf den Ruhedruck des UÖS
(13, 27, 40, 46, 49, 50, 58, 75, 81, 98, 104, 117, 131, 132, 143, 144, 145, 149, 151, 153, 154, 159, 172, 203, 245).

Auch dies ist ein Hinweis auf die Bedeutung des unteren Ösophagussphinkters für die gastroösophageale Refluxkrankheit. Im Einzelfall kann jedoch Reflux auch bei kräftigem Sphinkterruhedruck auftreten; umgekehrt muß nicht immer ein niedriger Ruhedruck zu Reflux führen. Wenn es zu Reflux in die Speiseröhre gekommen ist, reinigt eine peristaltische Kontraktion in der Regel rasch den Ösophagus. Diese Kontraktion entsteht lokal durch Reiz des Refluxbolus. Die Stärke und vielleicht auch die Schnelligkeit der Reizantwort bestimmen die Selbstreinigungsfähigkeit (Clearance) der Speiseröhre. Ist die Clearancefunktion gestört, wie es bei Kollagenosen, Achalasie, Neuropathien verschiedener Ursache und wohl auch bei der Ösophagitis selbst der

Fall sein kann, kommt es zu einer verlängerten Kontaktzeit des Refluxmaterials mit der Ösophagusschleimhaut und damit zu einer zunehmenden Schleimhautschädigung. Diese Störung der Selbstreinigungsfunktion läßt sich mit Hilfe der Ösophagusmanometrie qualitativ und mit Hilfe der Langzeit-pH-metrie quantitativ erfassen. Ob und in welchem Ausmaß eine gestörte Clearance jedoch an der Entwicklung einer Refluxösophagitis beteiligt ist, ist noch nicht hinreichend geklärt.

1.2. Aggressive Faktoren des gastroösophagealen Refluxes.

Der in die Speiseröhre zurückfließende Chymus stellt ein Gemisch aus Magensäure, Pepsin und oft auch Gallensäuren, Lysolezithin sowie Pankreasenzymen von unterschiedlicher Konzentration dar. Sicher ist, daß Salzsäure in hoher Konzentration (bei einem pH-Wert um 1) Mukosa-Protein denaturieren und zu einer Ösophagitis führen kann (86). Bei einem pH-Wert von 2 entwickelt sich jedoch erst nach zusätzlicher Gabe von Pepsin eine Ösophagitis (86).

Tierexperimentell gut untersucht ist auch der entzündungsfördernde Einfluß von Gallensäuren. Bei Rhesusaffen trat nach einer refluxinduzierenden Ösophagogastrostomie eine schwere Ösophagitis vornehmlich dann auf, wenn das Refluxmaterial Gallensäuren enthielt (85). Offenbar erleichtern Gallensäuren die Permeation der H^+ -Ionen aus dem Ösophaguslumen in die Mukosa. Einzelbeobachtungen bei Patienten mit Refluxösophagitis nach Gastrektomie oder bei Achlorhydrie (143, 156) sprechen jedoch für einen eigenständigen Effekt der Gallen-

säuren. Bis jetzt gibt es jedoch keine prospektive Untersuchung an einer größeren Zahl von gastrektomierten Patienten.

1.3. Defensive Faktoren in der Speiseröhre

Während sich die Forschung überwiegend mit den aggressiven Faktoren bei der Entstehung der Refluxösophagitis beschäftigt hat, ist bisher kaum etwas über defensive schleimhautschützende Mechanismen bekannt (100). Hierzu muß sicher die säurepuffernde Fähigkeit des Speichels gerechnet werden. Ob Qualität und Menge des Speichels bei dieser Erkrankung verändert sind, ist unbekannt.

1.4. Der Endobrachyösophagus

Als Komplikation einer chronischen Refluxösophagitis gilt der Endobrachyösophagus (Synonym Barrett-Syndrom). Hierbei ist die terminale tubuläre Speiseröhre nicht mit ortsständigem Plattenepithel, sondern mit Drüsenepithel unterschiedlichen Differenzierungsgrades ausgekleidet (231).

Entgegen der früheren Auffassung einer angeborenen Ursache (108, 128) handelt es sich nach neueren Befunden in den meisten Fällen um eine erworbene Störung bei chronischem gastroösophagealen Reflux (1, 16, 31). Dieser Störung kommt große klinische Bedeutung zu, da es hierbei häufiger zu einer peptischen Stenose, einer schweren Blutung und zur Entwicklung eines Malignoms kommen kann (231, 194). Das Auftreten eines Endobrachyösophagus hängt offenbar nicht mit der Dauer der Refluxkrankheit zusammen. Patienten mit bekannter langjähriger Refluxösophagitis können ohne diese Komplikation bleiben, während sie sich bei anderen bereits wenige Monate nach Manifestation der Reflux-

Ösophagitis nachweisen läßt (eigene Beobachtung). Zu den möglichen begünstigenden Faktoren zählen wahrscheinlich primäre Motilitätsstörungen der Speiseröhre (36). Offenbar fördert auch ein vermehrter Alkoholkonsum die Ausbildung eines Barrett-Syndroms (137, 141). Nach experimentellen Befunden ist der Zusammenhang zwischen Alkoholexposition und Ösophagitis gegeben (41, 110). Für den Endobrachyösophagus fehlen jedoch vergleichbare Untersuchungen.

1.5. Beschwerdebild und Befunde bei der Reflux-Ösophagitis.

Eine offene und praktisch wichtige Frage ist die nach der typischen Symptomatik der Refluxösophagitis. Ihre Beantwortung würde die klinische Abgrenzung von anderen Oberbaucherkrankungen erleichtern. Eine Vorrangstellung bei der Diagnostik nimmt die Endoskopie ein. Als primäre Läsion gilt die Erosion, die häufig zuerst auf dem hinteren Faltenkamm der distalen Speiseröhre zu sehen ist. Anzahl und Verteilung der Erosionen ermöglichen eine Einteilung der Ösophagitis in 4 Grade (185). Darüberhinaus werden in Einzelfällen bei Patienten mit Ösophagitis Veränderungen wie Fisteln (5, 174) und Polypen (170) beschrieben. Größere prospektive Untersuchungen sind aber erforderlich, um die Häufigkeit solcher Veränderungen besser bestimmen zu können.

1.6. Funktionsuntersuchungen in der Diagnostik der Refluxösophagitis.

Funktionsdiagnostische Untersuchungen wie Bernstein-Test, Säureclearance-Test u.a. sollen die weitere Abgrenzung erleichtern oder Auskunft über den

Schweregrad der Erkrankung geben (22). Sensitivität oder Spezifität sind jedoch bei den einzelnen Testverfahren so gering, daß sie zunehmend an Bedeutung verlieren (22, 29, 121). Demgegenüber sind die Ösophagusmanometrie und die Langzeit-pH-Metrie, die reproduzierbare qualitative und quantitative Aussagen ermöglichen, mit einem hohen technischen und personellen Aufwand verbunden, so daß sie nur auf wenige Zentren beschränkt geblieben sind. Es ist deshalb zu fragen, welcher Stellenwert ihnen im Rahmen diagnostischer und prognostischer Überlegungen zukommt.

1.7. Nicht-Reflux-bedingte Ösophagitis

Ein interessantes Modell zur Entstehung der Ösophagitis sind Entzündungen, die nicht durch gastroösophagealen Reflux bedingt sind. Es handelt sich hierbei um Erkrankungen wie die medikamentös bedingte Ösophagitis (21, 84), die intramurale Pseudodivertikulose (39) und die Herpes-Ösophagitis (44). Gelegentlich bereitet es aber auch Schwierigkeiten, die Refluxösophagitis von diesen Erkrankungen abzugrenzen, da sich Symptome und endoskopische Befunde gleichen können. Da die Therapie sehr verschieden von der der Refluxösophagitis ist, würden einfache diagnostische Wegweiser wichtig und hilfreich bei der Differentialdiagnose sein.

1.8. Therapie der Refluxösophagitis

Die Therapie der Refluxösophagitis ist noch kontrovers. Dies betrifft zum einen die grundsätzliche Entscheidung über chirurgisches oder konservatives Vorgehen, zum anderen aber auch die Frage nach dem geeigneten Operationsverfahren und dem geeigneten Medikament. Deshalb wurden Untersuchungen

zur Wirksamkeit der konservativen Therapie mit neuen sekretionshemmenden und schleimhautschützenden Substanzen durchgeführt.

Bei der peptischen Ösophagusstenose wird zunehmend - wenn bisher auch nur an wenigen Zentren - die konservative Therapie (= Bougierungsbehandlung) dem chirurgischen Eingriff vorgezogen. Da Erfahrungen über den langfristigen Verlauf und die Rezidivhäufigkeit bei einem größeren Krankengut nicht vorliegen, sollen die eigenen Ergebnisse dargestellt werden.

2. FRAGESTELLUNGEN

Die aufgeführten Probleme führten zu folgenden Fragen:

- 2.1. Was trägt die Ösophagusmanometrie zur Kenntnis der Ätiopathogenese der Refluxösophagitis bei?
- 2.2. Welche Faktoren sind neben der Magensäure für die Ausbildung einer Refluxösophagitis verantwortlich?
- 2.3. Welche Bedeutung haben sogenannte defensive Faktoren wie der Speichel?
- 2.4. Welche Faktoren fördern die Entwicklung eines Endobrachyösophagus?
- 2.5. Welche Angaben und Befunde sind bei Patienten mit Refluxösophagitis zu erheben?
- 2.6. Welchen Stellenwert haben Funktionsuntersuchungen in der Diagnostik der Refluxösophagitis?
- 2.7. Sind die nicht-Reflux-bedingten Entzündungen der Speiseröhre ein Modell für die Refluxösophagitis? Gibt es Möglichkeiten der differentialdiagnostischen Abgrenzung?
- 2.8. Wie sollte die gastroösophageale Refluxkrankheit behandelt werden?

3. UNTERSUCHUNGEN ZUR ÄTIOPATHOGENESE DER REFLUXÖSOPHAGITIS

3.1. Bedeutung der Ösophagusmanometrie

Die Ösophagusmanometrie hat wesentlich zum Verständnis von Erkrankungen der Speiseröhre, insbesondere auch der Refluxösophagitis beigetragen. Sie ist jedoch ein relativ aufwendiges und daher nur an wenigen Zentren geübtes Verfahren. Ihre Anwendung in der Klinik und in wissenschaftlichen Fragestellungen bedarf einer genauen Kenntnis der Methode und ihrer Probleme.

3.1.1. Allgemeine Probleme der Ösophagusmanometrie.

1. Der intraluminaler Druck als Funktionsparameter: Anders als Blutgefäße, die mit Flüssigkeit gefüllt sind und unter Druck stehen, ist die Speiseröhre kein ständig vorhandener Hohlraum. Ihre Lichtung ist meistens kollabiert und scheinbar frei von Druck. Druck wird jedoch auf jeden Körper ausgeübt, der die Speiseröhrenwände auseinander drängen will, z.B. ein verschluckter Bissen oder ein Meßkatheter. Ohne Distension läßt sich kein intraösophagealer Druck messen. Der intraösophageale Druck stellt mithin einen virtuellen Wert dar. Er ist mit dem Pleuradruck besser vergleichbar als mit dem Blutdruck. Nur bei krankhaftem Rückstau des Speiseröhreninhaltes wird der Ösophagus einem Blutgefäß ähnlich.

Druck ist also in der normalen Speiseröhre eine Meßgröße für die lokal wirksame Wandspannung. Die hier wirksamen Kräfte setzen sich zusammen aus der Spannung der inneren Wandschichten (Mukosa, Muscularis mucosae und Submukosa), der Spannung der Muscularis propria und aus Einwirkungen

von außen. Der Druck der Ösophaguswandspannung wirkt symmetrisch auf die Lichtung ein, Drucke von außen hingegen oft asymmetrisch.

Die Größe der einzelnen Druckkomponenten ist sehr unterschiedlich. Sie hängt von der Lokalisation, dem Ösophagusfunktionszustand und dem Grad der Ösophagusdehnung ab. Bei geringer bis mäßiger Dehnung ist der Beitrag der inneren Ösophaguswandschichten zum intraluminalen Druck so gering, daß er vernachlässigt werden kann (88). In Ruhe übt auch die Muscularis propria im Corpus oesophagi keinen nennenswerten Druck auf die Lichtung aus, so daß die registrierten Druckwerte weitgehend den atemabhängigen Druckschwankungen des Brustkorbes entsprechen. Lediglich am Speiseröhreneingang und -ausgang steht die Muskulatur unter stärkerer tonischer Spannung. Hier werden Hochdruckzonen registriert. Sie verhindern als Druckbarrieren wirksam den Rücktransport des Speiseröhren- und Mageninhaltes in oraler Richtung; aus funktioneller Sicht werden sie daher als Sphinkteren bezeichnet. Man spricht vom oberen Ösophagus- (oder pharyngoösophagealen) und vom unteren Ösophagus- (oder gastroösophagealen) Sphinkter, abgekürzt OÖS und UÖS.

Die intraösophagealen Druckverhältnisse ändern sich gewöhnlich nach jedem Schluckakt. Dabei steigt die Wandspannung in zeitlicher Sequenz vom oberen zum unteren Ösophagus vorübergehend an; in der Lichtung läßt sich eine kräftige peristaltische Druckwelle registrieren, die auf den Inhalt als propulsive Kraft wirkt. Der vorher erhöhte Ruhetonus in den beiden Sphinkteren sinkt kurzfristig und in zeitlicher Koordination mit den Rachen- und Ösophaguskontraktionen ab; hierbei handelt es sich dann um eine Sphinktererschlaffung.

Wichtig für Messungen der aktiven Ösophaguswandspannung ist es, daß die Druckmessung nicht in beliebiger Richtung vorgenommen wird, sondern die drucksensible Membran oder Öffnung sollte radiär auf die Wand gerichtet sein. Da die Druckeinwirkung von Ösophaguskontraktionen trotz schraubenförmiger Anordnung der Muskelfasern (207) im Regelfall zirkulär symmetrisch erfolgt (62), spielt die Orientierung des Druckaufnehmers im Speiseröhrenkörper keine Rolle. In den Sphinkteren ist jedoch die Druckeinwirkung asymmetrisch (238, 239), so daß hier die Registrierung zumindestens in 3 oder 4 Richtungen gleichzeitig erfolgen muß.

Mit Hilfe der intraluminalen Druckmessung ist es also möglich, Aufschluß über die Kontraktionskraft der Ösophagusmuskulatur zu erhalten, ohne diese Kraft selbst, z.B. durch von außen aufgenähte Dehnungsmeßstreifen, direkt zu messen. Dies gilt jedoch nur für den Fall, daß wirklich quantitativ und nicht qualitativ manometrische Meßverfahren zur Anwendung kommen.

2. Die Aussagefähigkeit der intraluminalen Druckmessung:

Die Ösophagusmanometrie gibt Auskunft über die Muskelwandspannung in Ruhe, während schluckabhängiger und sekundär ausgelöster Bewegungsvorgänge und unter dem Einfluß verschiedener Pharmaka. Sie erfaßt also nur funktionelle Parameter und erlaubt keine morphologische Diagnostik. Deshalb können mit der Manometrie entzündliche oder tumoröse Veränderungen weder bewiesen noch ausgeschlossen werden.

Die Ösophagusmanometrie stellt also immer nur ein ergänzendes Untersuchungsverfahren dar. Morphologische Veränderungen müssen zuvor röntgenologisch und / oder endoskopisch ausgeschlossen werden. Aber

auch beim Nachweis einer Schleimhautläsion kann es von Interesse sein, zusätzlich manometrisch die Funktion zu überprüfen, denn der morphologischen Veränderung kann durchaus eine Funktionsstörung zugrunde liegen. Das ist z.B. bei der Refluxösophagitis der Fall.

3. Die Meßeinrichtung

Für die Ösophagusmanometrie wird eine sogenannte Meßkette benötigt. Diese besteht aus einem Meßwertwandler (mechano-elektrischer Umformer, Transducer), einem elektrischen Verstärker und einem Schreiber (221). Vor den Meßwandler wird meistens ein Druckübertragungssystem (wassergefüllter Katheter oder Ballonkatheter) vorgeschaltet. Von der Meßkette wird gefordert, daß sie linear anzeigt, daß sie die Ösophagusmotorik möglichst nicht beeinflußt und daß sie die intraösophagealen Druckwerte getreu wiedergibt.

a) Elektronische Bausteine der Meßkette

Diese Anforderungen können von den heute üblichen elektronischen Bausteinen der Meßkette mühelos erfüllt werden. Die modernen Druckwandler arbeiten nach dem Prinzip von Dehnungsmeßstreifen in Halb- oder Vollbrückenschaltung, z.B. Bell & Howell Typ 4 - 327 oder Statham Typ 23 Db. Induktiv arbeitende Druckwandler, die durch Druck stärker verformt werden, sind heute kaum noch im Gebrauch. In dem Transducer wird Druck in eine Widerstandsänderung umgewandelt, die sich messen läßt. Als Vorverstärker dienen Gleichspannungs- oder Trägerfrequenz-Meßbrücken, die den Druckwandler mit Strom versorgen und die Widerstandsänderungen der Druckwandler in registrierbare Spannungssignale umsetzen. Zur Aufzeichnung selbst wird ein Direkt-

schreiber mit rektilinearer Kurvenführung (Pigment-, Thermo- oder Tintenschrift oder ein photoelektrischer Schreiber (z.B. UV-Recorder) benötigt. Alle modernen Mehrkanalschreiber erfüllen die von der Ösophagusmanometrie gestellten Anforderungen hinsichtlich der maximalen Wiedergabefrequenz (etwa 12 Hz für den oberen Ösophagus)(7). Unzureichend ist bei vielen Registriergeräten die Schreibbreite der einzelnen Registrierkanäle. Diese sollten mindestens 6 cm betragen, damit Druckschwankungen zwischen 1 mmHg auf der einen Seite und 120 mmHg auf der anderen, wie sie bei der Ösophagusmanometrie vorkommen, noch ablesbar bleiben. Handelsübliche EKG-Schreiber sind aus diesem Grunde für die Manometrie nicht sehr geeignet.

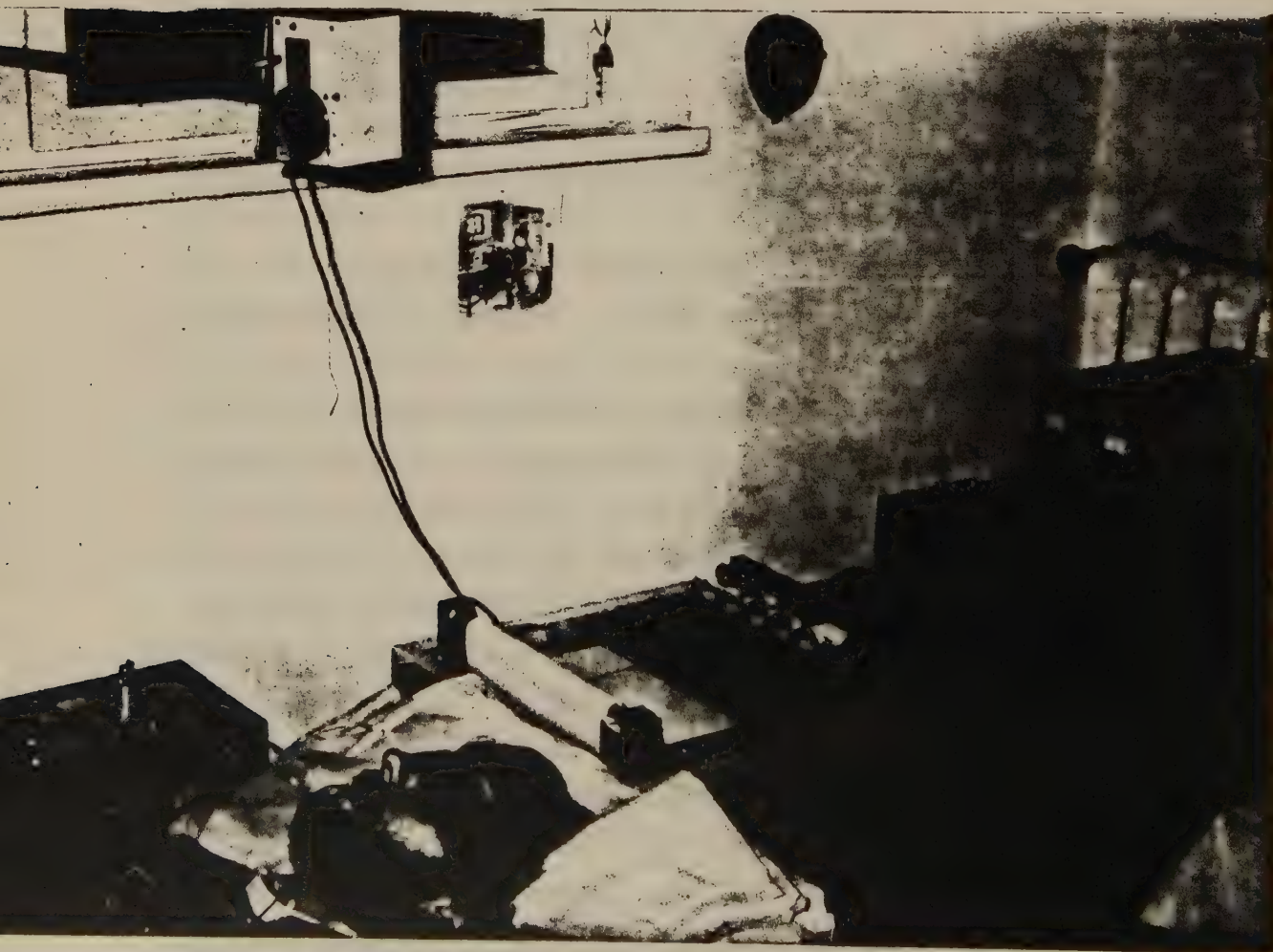


Abb. 1: Perfusionsapparatur und Meßkette zur Ösophagusmanometrie.

b) Druckübertragungssystem

Schwächstes Glied in der Meßkette ist das Druckübertragungssystem. Es kann die Drucke auf dem Weg von der Ösophaguslichtung zum Druckwandler ganz erheblich dämpfen. Die einzelnen Faktoren dieser Dämpfung werden unter dem Begriff der Compliance zusammengefaßt. Dabei handelt es sich um die Volumenänderung des Druckübertragungssystems in Abhängigkeit vom einwirkenden Druck (V/P). Volumenänderungen können innerhalb des Drucküberträgers (Katheter bzw. Ballon) an der sensiblen Membran des Druckwandlers und innerhalb der Perfusionsapparatur entstehen.

Die Compliance des Drucküberträgers hängt von dem verwendeten Material, der Wanddicke und der Länge der zuführenden Schläuche ab. Unter den Schlauchmaterialien hat sich festes PVC von etwa 0,3 mm Wanddicke am besten bewährt. Kautschuck ist zu weich und Teflon für die Anwendung beim Menschen zu starr. Das nahezu ideale Material Polyäthylen hat den Nachteil, daß sich die einzelnen Schläuche nicht miteinander verkleben lassen. Die Länge des Schlauches sollte der Praktikabilität wegen mindestens 1 m und der Dämpfung wegen höchstens 1,50 m betragen. Die Volumenänderungen in den modernen Druckwandlern sind so gering ($0,03 \text{ mm}^3/100 \text{ mmHg}$), daß ihr Beitrag zur Compliance der Meßkette praktisch keine Rolle spielt. Den größten Anteil an der Compliance hat gewöhnlich die Perfusionsapparatur (206). Handelsübliche Infusionspumpen weisen immer ein gewisses Spiel im Zahnradwerk auf. Dieses kann dazu führen, daß die Pumpe bei einem plötzlichen Druckanstieg für kurze Zeit wenig oder kein Wasser fördert. Außerdem entstehen Volumenänderungen dadurch, daß selbst bei geschliffenen Glasspritzen ein Teil der Flüssigkeit zwi-

schen Spritzenkolben und -zylinder gepreßt wird, und zwar in Abhängigkeit von der Drucklast, gegen die die Spritze arbeitet. Durch Einfetten der Spritze läßt sich dieser Störfaktor verringern. Insgesamt sind die druckabhängigen Volumenschwankungen in den bisher verwendeten Spritzenpumpen aber so groß, daß nur eine hohe Volumenförderung der Spritzen von mehr als 6,1 ml/Minute in der Lage ist, die Compliance-bedingten Fehler bei der Druckmessung im zervikalen Ösophagus hinreichend auszugleichen. (233).

Einen entscheidenden Fortschritt hat deshalb die Entwicklung von mechanikfreien Hochdruck-Perfusionsapparaturen gebracht (116, 8). Dabei steht der Vorratsbehälter der Perfusionsflüssigkeit unter einem aus Stickstoffflaschen gespeisten Gasdruck von mehr als 1000 mm Hg. Dieser Druck treibt die Perfusionsflüssigkeit durch die Druckmeßkatheter, wobei feine Zuleitkapillaren aus Stahl oder Regulierventile für eine angemessene Verlangsamung des Flüssigkeitsstromes sorgen. Da das ganze System ständig unter einem sehr hohen Druck steht, können die bei der Manometrie vorkommenden wesentlich geringeren Drucke keine zusätzliche Volumenvergrößerung hervorrufen; die Perfusionsapparatur arbeitet daher dämpfungsfrei. Weil die Compliance des Druckübertragungssystems dabei praktisch nur noch von den Eigenschaften des Drucküberträgers bestimmt wird, kommt man mit geringen Perfusionsmengen aus, was sich wiederum vorteilhaft auf den Ablauf der Manometrie auswirkt.

3.1.2. Manometrische Meßverfahren und ihre speziellen Probleme.

Die Ballonmanometrie war die erste manometrische Untersuchungsmethode im Verdauungstrakt (122). Sie hatte jedoch ebenso wie die Registrierung mit offenendigen, nicht perfundierten Kathetern erhebliche Nachteile (71, 169, 184).

Die Unzuverlässigkeit einfacher offenendiger Katheter kommt dadurch zustande, daß während eines Druckanstieges Schleim, Luftbläschen, und andere Speiseröhreninhalte in die Katheteröffnung gepreßt werden oder die Schleimhaut sich verschließend darüber legt. Dieses Problem ließ sich nur durch kontinuierliche Katheterdurchströmung mit Flüssigkeit überwinden (163, 97, 96).

Durchströmung mit Gas war dazu wegen seiner Komprimierbarkeit ungeeignet. Nur ständig aus der Katheteröffnung austretende Flüssigkeit gewährleistet einen Druckausgleich mit der Katheterumgebung. Sie drückt solange gegen die anliegende Ösophaguswand, bis die Wandspannung von dem Flüssigkeitsdruck überwunden wird. Dieser im Kathetersystem gegen die Wandspannung aufgebaute Gleichgewichtsdruck ("yield pressure") stellt ein zuverlässiges Maß der Ösophagusanspannung dar, allerdings nur, wenn er rasch genug jeder Änderung der Wandspannung folgt. Für die Geschwindigkeit von Druckänderungen im Meßsystem ist vor allem deren Compliance verantwortlich (64). Je geringer die Compliance ist, desto besser ist das Meßsystem. Daneben spielt die Perfusionsgeschwindigkeit der Katheter eine große Rolle (244). Es stellte sich nämlich heraus, daß eine geringe Katheterperfusion rasche Druckänderungen nur ungenau wiedergab (166). Im zervikalen Ösophagus waren Perfusionsgeschwindigkeiten bis zu 12 ml/Minute für eine genaue Registrie-

rung erforderlich (205).

1. Stufen-Mehrpunktmanometrie

Diese am weitesten verbreitete Druckmeßmethode hat den großen Vorteil, daß gleichzeitig je nach Zahl der Katheter an 3 bis 8 Punkten Druckwerte bestimmt werden können. Durch unterschiedlichen Abstand der Seitöffnungen vom Mund können Bewegungsabläufe in ihrer Sequenz erfaßt und danach beurteilt werden, ob sie sich in aboraler Richtung bewegen oder ob sie trotz unterschiedlicher Distanz zum gleichen Zeitpunkt erfolgen (Abb. 2).

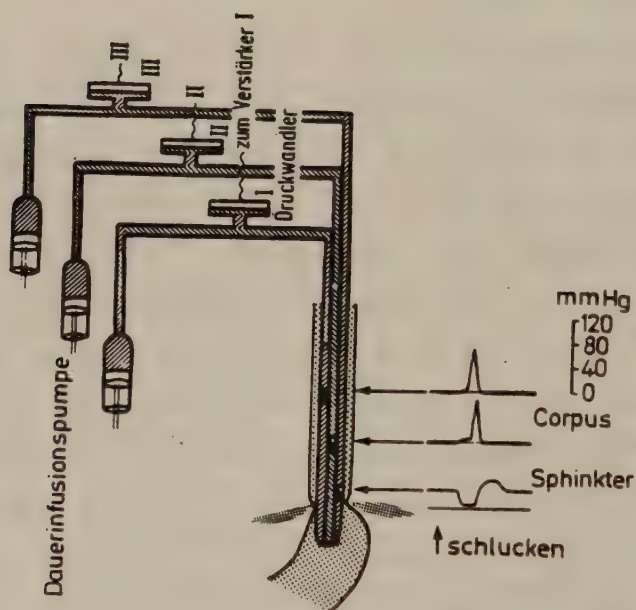


Abb. 2: Prinzip der Mehrpunktmanometrie

Die erste Kontraktionsart wird peristaltisch genannt und entspricht dem Normalfall, die zweite Art stellt eine simultane Kontraktion dar. Durch stufenweisen Rückzug können mit diesem Verfahren Ruhedruck und Bewegungsabläufe in der gesamten

Speiseröhre nacheinander gemessen werden (233). Nachteilig wirkt sich jedoch die Tatsache aus, daß sich die Speiseröhre sowohl während des Schluckaktes als auch während der Atmung und während einer Bauchkompression in der Längsrichtung hin und her bewegt, wohingegen die Katheteröffnungen ihre Positionen beibehalten. Lageverschiebungen um 1,5 cm und mehr können deshalb dazu führen, daß eine Katheteröffnung während des Schluckaktes aus dem UÖS herausrutscht und eine Sphinktererschaffung vortäuscht, auch dann, wenn sich der Sphinkterdruck gar nicht ändert (42, 60, 237). Aus dem gleichen Grunde werden in den Randabschnitten der Sphinkteren oft besonders hohe respiratorische Druckschwankungen registriert. Da aus Praktikabilitätsgründen beim Katheterrückzug die Abstände zwischen den einzelnen Meßstufen 0,5 cm oder mehr betragen, könnten dem Verfahren sehr schmale Druckzonen entgehen. Durch sehr langsamen Rückzug (10 mm/sec) zwischen den einzelnen Meßstufen lassen sich jedoch auch dazwischen gelegene Ruhedruckänderungen erfassen (238).

2. Durchzugmanometrie

Die rasche Durchzugmanometrie hat die möglichst genaue Bestimmung des Druckprofils von Hochdruckzonen außerhalb der Schluckakte zum Ziel. Der UÖS läßt sich damit in seiner Amplitude, Länge und Konfiguration bestimmen. Bewegungsabläufe werden jedoch nicht zuverlässig erfaßt (Abb. 3).

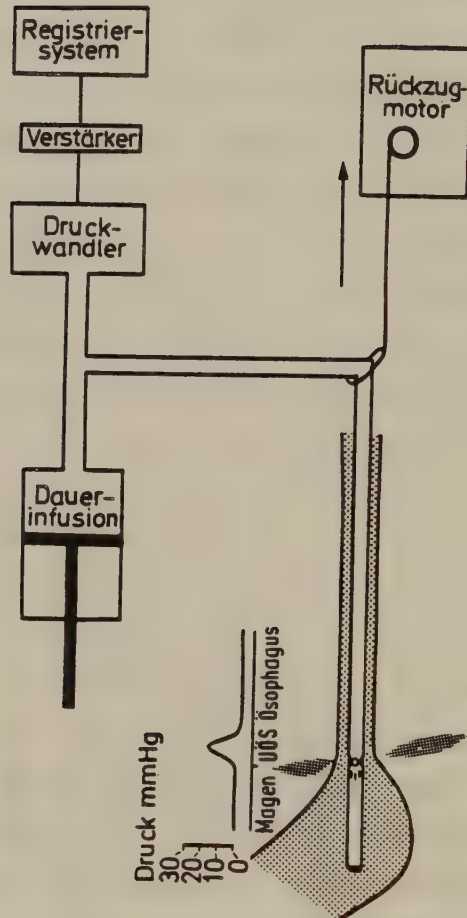


Abb. 3: Prinzip der Durchzugmanometrie

Die Durchzugmanometrie stellt daher nur ein Ergänzungsverfahren bei der Untersuchung der Ösophagusfunktion dar, das speziell auf den Ruhe-
druck im UÖS ausgerichtet ist. Die Durchzugmanometrie will und kann jedoch die Stufen-Mehrpunktmanometrie nicht ersetzen.

Grundsätzlich kann die Durchzugmanometrie auf zweierlei Weise durchgeführt werden: Beim 1. Verfahren wird ein Katheter von 3,5 bis 4 mm Außendurchmesser verwendet, der distal verschlossen ist und oberhalb des Verschlusses, radiär angeordnet, in einem Niveau 4 bis 6 Seitlöcher trägt (219, 220). Da die perfundierende Flüssigkeit stets aus der Öffnung mit dem geringsten äußeren Widerstand ausfließt, wird mit diesem Verfahren nicht der Mitteldruck des UÖS, sondern sein Minimaldruck gemessen.

Beim 2. Durchzugverfahren werden 4 bis 8 Katheter gebündelt und mindestens 4 Katheteröffnungen ebenfalls wieder radiär in einem Niveau angebracht (61, 228). Wenn diese Öffnungen den UÖS passieren, werden gleichzeitig mehrere Druckprofile aufgezeichnet. Da die Druckverteilung in den Ösophagus-sphinkteren asymmetrisch ist, unterscheiden sich auch die Durchzug-Druckkurven der einzelnen Katheter voneinander. Im UÖS erfolgt die höchste Druckeinwirkung von links (227), im OÖS von vorn und hinten (238, 227). Im allgemeinen werden bei diesem Durchzugverfahren die Mittelwerte zur Charakterisierung eines Sphinkters errechnet. Vorteilhaft bei dem 2. Durchzugverfahren ist es, daß ein und derselbe mehrlumige Katheter für Durchzugmessung und Stufen-Mehrpunktmanometrie nacheinander verwendet werden kann, während im anderen Fall speziell für den Durchzug ein 2. Katheter eingeführt werden muß.

Besondere Vorteile der Durchzugmanometrie gegenüber der Stufen-Mehrpunktmanometrie sind:

1. ihre Geschwindigkeit bei der Durchführung,
2. ihre rasche Wiederholbarkeit, die sich besonders zur Testung von Pharmaka-Wirkungen auf den UÖS eignet und

3. ihre fehlende Beeinflussung durch Atemexkursionen, da der Durchzug in Atemstillstand erfolgt.

Lange Zeit galt die schnelle Durchzugmanometrie auch als zuverlässiger und in den Meßwerten besser reproduzierbar als der stufenweise Rückzug. Dieser Vorzug wird heute jedoch wieder in Frage gestellt (228). Dies liegt darin begründet, daß die Durchzugmanometrie höhere Anforderungen an die Mitarbeit des Patienten stellt. Die untersuchte Person muß für einige Sekunden den Atem anhalten und trotz der schluckreizenden Katheterbewegung jedes Schlucken vor und während des Durchzuges unterdrücken. Möglicherweise stimuliert die Katheterbewegung außerdem den UÖS und verursacht dadurch unnatürlich hohe Druckmeßwerte. Insgesamt ergänzen sich jedoch beide Verfahren. Bewegungsabläufe in den Sphinkteren und der tubulären Speiseröhre lassen sich besser mit Hilfe der Mehrpunktmanometrie erkennen; die Durchzugmanometrie hingegen mißt den Ruhedruck des UÖS und der tubulären Speiseröhre.

3.1.3. Pharmakomanometrische Untersuchungen von potentiell Reflux-fördernden Substanzen.

3.1.3.1. Pirenzepin

Pirenzepin ist eine trizyklische Substanz, die anticholinerg wirksam ist. Es wird zur Behandlung des Ulcus ventriculi und duodeni eingesetzt, weil es die basale und stimulierte Säuresekretion hemmt (83). Es soll dabei vorzugsweise die für die Sekretion verantwortlichen "high affinity"-Rezeptoren der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren beeinflussen, die Motilität des Verdauungstraktes hingegen mit seinen weniger empfindlichen cholinergen Bindungen unbeeinflusst

lassen (95). Dieser Auffassung stehen Beobachtungen entgegen, die bei Anwendung therapeutischer Dosen von Pirenzepin eine Verminderung der Kolonmotilität nach Zahl und Amplituden der Kontraktionen feststellten (202). Nicht untersucht ist bisher der Effekt einer intravenösen Applikation dieser Substanz auf die Ösophagusmotorik. Pirenzepin wird bei der Behandlung und Verhütung peptischer Ulcera in der Initialphase häufig parenteral verabreicht. Wenn dadurch die Ösophagusmotilität beeinträchtigt würde, könnte dies zu einer unerwünschten Refluxgefährdung der Patienten führen. Deshalb wurde die Wirkung von Pirenzepin i.v. in einer Doppelblindstudie auf folgende Funktionsgrößen der Speiseröhre manometrisch untersucht: Ruhedruck des UÖS, Kontraktionskraft, Kontraktionsdauer und Fortleitgeschwindigkeit der Kontraktionen.

Probanden und Methodik

Es wurden 10 nüchterne, gesunde Freiwillige (3 Frauen, 7 Männer) im Alter von 22 bis 41 Jahren (mittleres Alter 26,2 Jahre) untersucht. Dazu wurde ein sechslumiger Manometriekatheter mit 3 distalen Seitöffnungen im Abstand von jeweils 1 cm für den UÖS-Bereich und 3 proximalen Seitöffnungen im Abstand von jeweils 5 cm voneinander für die tubuläre Speiseröhre vorzugsweise durch die Nase eingeführt. Die drei unteren Perforationsöffnungen wurden in die Hochdruckzone des UÖS positioniert. Im Anschluß an eine basale Registrierzeit von 15 Minuten wurde in randomisierter Folge entweder Pirenzepin 10 mg oder das Lösungsmittel intravenös injiziert. Die anschließende Registrierungszeit betrug 60 Minuten. Während dieser Zeit erhielten die Probanden in Abständen

von 3 Minuten einen Wasserbolus von jeweils 5 ml zur Einleitung eines Schluckaktes. Nur die so eingeleiteten Schluckakte wurden ausgewertet. Die Kontrolluntersuchung mit der Vergleichssubstanz erfolgte binnen einer Woche. Verwendet wurde das pneumohydraulische Infusionssystem nach Arndorfer (206). Die Ergebnisse wurden statistisch mit dem t-Test für abhängige Stichproben ausgewertet.

Ergebnisse

Die Mittelwerte der Meßdaten von den Probanden sind in der Tabelle dargestellt (Tab. 3).

Tabelle : Ösophagus - Motilität unter Pirenzepine ($\bar{X} \pm \text{SEM}$)

	Pirenzepine		Kontrolle
ÜÖS - Druck	11.9 $\pm$ 1.3	p<0.005	19.6 $\pm$ 2.2
Kontraktionsamplituden 5 cm über ÜÖS (mm Hg)	73.6 $\pm$ 13.2	p N.S.	75.3 $\pm$ 13.9
Kontraktionsamplituden 10 cm über ÜÖS (mm Hg)	68.2 $\pm$ 11.5	p<0.025	100.1 $\pm$ 20.9
Kontraktionsamplituden 15 cm über ÜÖS (mm Hg)	52.4 $\pm$ 9.9	p<0.0125	74.2 $\pm$ 11.8
Kontraktionsdauer 5 cm über ÜÖS (sec)	4.8 $\pm$ 0.3	p N.S.	4.9 $\pm$ 0.4
Kontraktionsdauer 10 cm über ÜÖS (sec)	4.6 $\pm$ 0.2	p N.S.	4.9 $\pm$ 0.4
Kontraktionsdauer 15 cm über ÜÖS (sec)	4.2 $\pm$ 0.2	p<0.05	4.7 $\pm$ 0.3
Fortpflanzungsgeschwindigkeit (cm/sec)	3.7 $\pm$ 0.4	p<0.01	3.1 $\pm$ 0.3

Tab. 3: Ösophagus-Motilität unter Pirenzepin ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

1. Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters (UÖS). Pirenzepin senkt statistisch signifikant den Ruhedruck im UÖS. Die Unterschiede sind besonders ausgeprägt in den ersten 42 Minuten nach Injektion (Abb. 4). Danach hat Pirenzepin nur noch eine schwache Wirkung, die sich häufig nicht mehr von der Kontrolle unterscheidet.

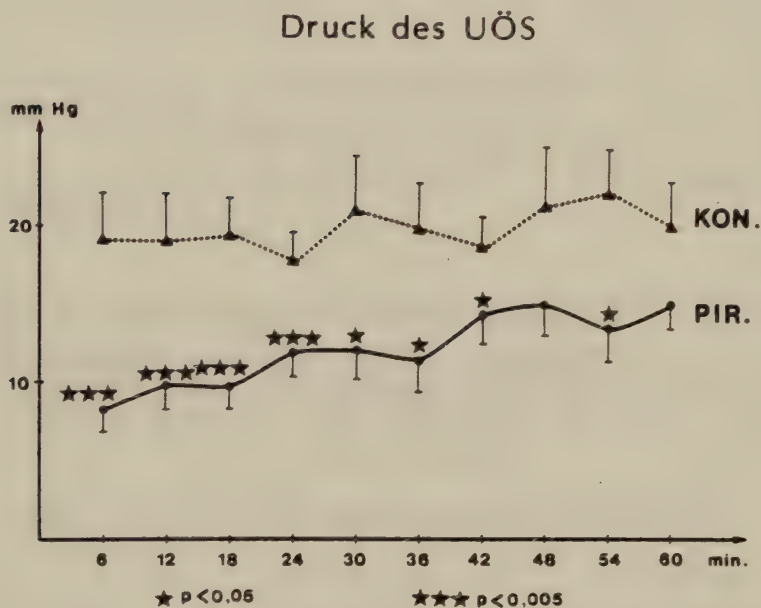


Abb. 4: Ruhedruck des UÖS nach Injektion von Pirenzepin (PIR) und Kontrollsubstanz (KON). ($n = 10$, $\bar{x} \pm \text{SEM}$).

2. Kontraktionskraft

Pirenzepin beeinflusst die Kontraktionsamplitude 5 cm oberhalb des UÖS nicht, 10 cm und 15 cm oberhalb des UÖS senkt es jedoch die Kontraktionsamplitude signifikant (Abb. 5, 6). Die Wirkung klingt nach 36 Minuten bzw. 33 Minuten ab.

Kontraktionsamplituden 10cm über UÖS

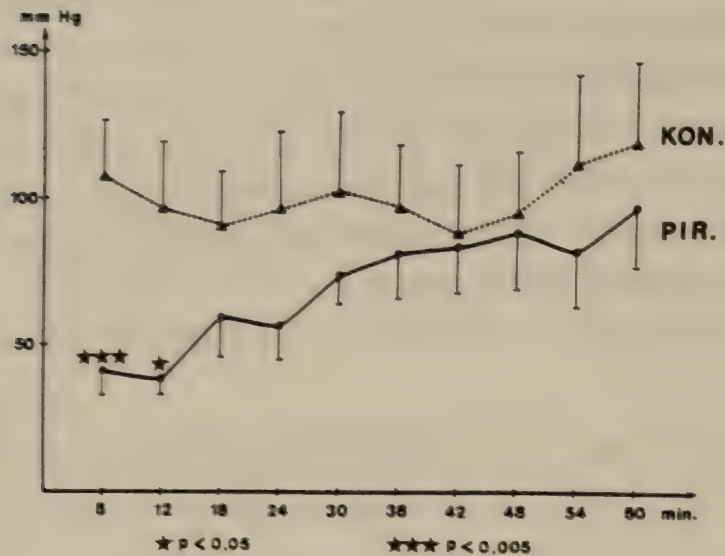


Abb. 5: Kontraktionsamplituden nach Injektion von Pirenzepin (PIR) und Lösungsmittel (KON), 10 cm über UÖS ($n = 10$, $\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Kontraktionsamplituden 15 cm über UÖS

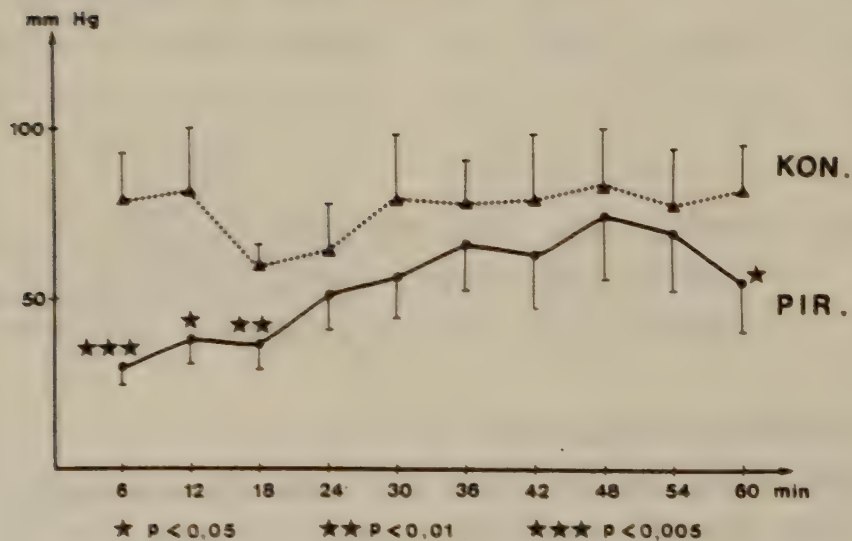


Abb. 6: Kontraktionsamplituden nach Injektion von Pirenzepin (PIR) und Lösungsmittel (KON), 15 cm über UÖS ($n = 10$, $\bar{x} \pm \text{SEM}$).

3. Kontraktionsdauer

Die Kontraktionsdauer 5 cm und 10 cm oberhalb des UÖS wird durch Pirenzepin nicht beeinflusst. Nur in den ersten 6 Minuten nach Injektion findet sich eine signifikante Abnahme der Kontraktionsdauer unter Pirenzepin (Abb. 7).

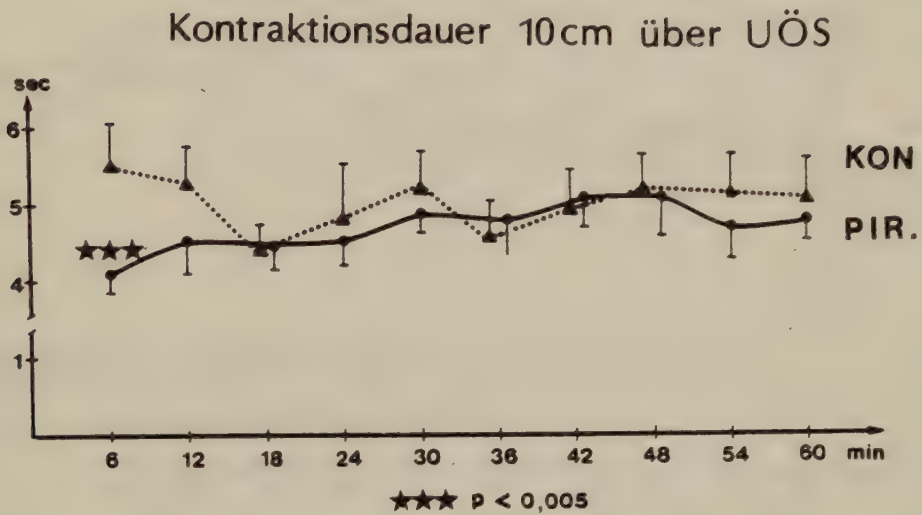


Abb. 7: Dauer der Ösophaguskontraktionen nach Injektion von Pirenzepin (PIR) und Lösungsmittel (KON), 10 cm über UÖS ($n = 10$, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

15 cm oberhalb des UÖS jedoch sinkt die Kontraktionsdauer unter Pirenzepineinfluß besonders in den ersten 15 Minuten nach Injektion (Abb. 8).

Kontraktionsdauer 15 cm über UÖS

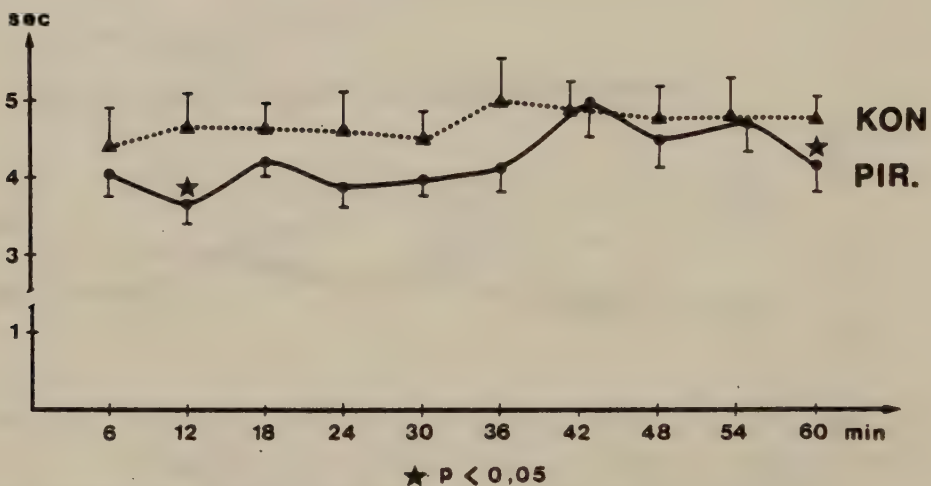


Abb. 8: Dauer der Ösophaguskontraktion nach Injektion von Pirenzepin (PIR) und Lösungsmittel (KON), 15 cm über UÖS ($n = 10$, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

4. Fortleitgeschwindigkeit

Pirenzepin beschleunigt signifikant die Fortleitung peristaltischer Kontraktionen in der Speiseröhre (Abb. 9).

Fortpflanzungsgeschwindigkeit

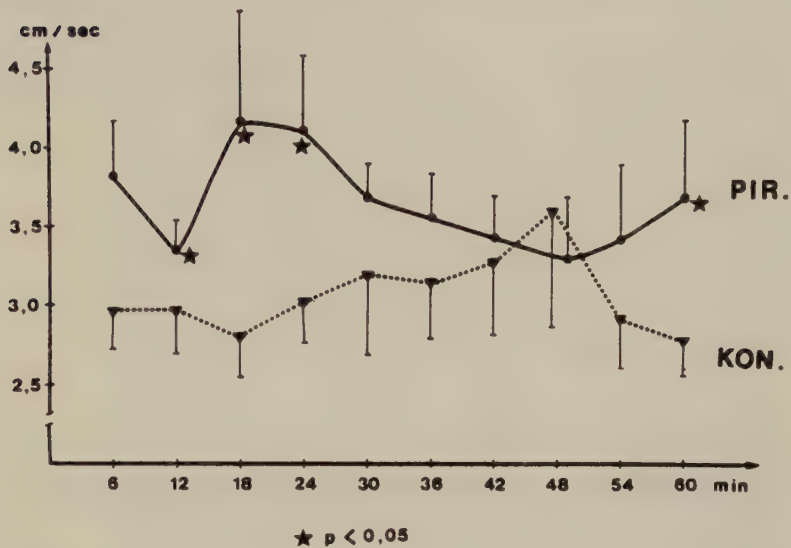


Abb. 9: Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Ösophaguskontraktionen nach Injektion von Pirenzepin (PIR) und Lösungsmittel (KON), ($n = 10$, $\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Die Wirkung läßt sich in unterschiedlichem Ausmaß über den gesamten Beobachtungszeitraum von 60 Minuten nachweisen.

Diskussion

Pirenzepin hemmt die Ösophagusmotilität, indem es den Druck im UÖS und die Kontraktionsamplituden erniedrigt sowie die Kontraktionsdauer verkürzt. Die Fortleitgeschwindigkeit peristaltischer Kontraktionen wird erhöht (Abb. 10).

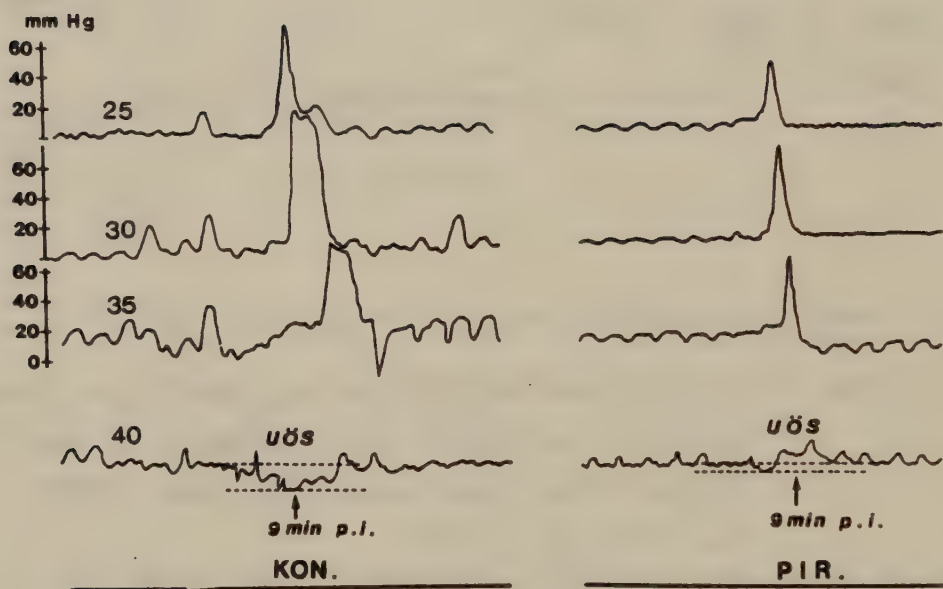


Abb. 10: Beispiel einer manometrischen Registrierung 9 Minuten nach Injektion von Pirenzepin (PIR) bzw. Lösungsmittel (KON).

Die Wirkung auf den UÖS, die Kontraktionsamplituden und -dauer läßt sich durch eine anticholinerge Wirkung von Pirenzepin auf cholinerge Muskarinrezeptoren der Speiseröhre erklären. Die hemmende Wirkung von Pirenzepin auf die Ösophagusmotilität gleicht der von Atropin. Atropin hat jedoch beim Menschen keinen Einfluß auf die Fortleitgeschwindigkeit der Ösophaguskontraktionen (148). Es gibt offenbar auch

andere Unterschiede zwischen beiden Substanzen. Die Reduktion der Herzfrequenz unter Pirenzepin (202), der fehlende Effekt der Speichelsekretion (208) und die Zunahme der Pankreas-Bikarbonatsekretion (124) passen ebenfalls nicht zum Konzept einer alleinigen anticholinerg-wirksamen Substanz. Zur Erklärung der unterschiedlichen Wirkungen wurden verschieden sensitive Muskarin-Rezeptoren im cholinergen System postuliert (95, 107).

Verminderter Druck im UÖS sowie verminderte Kraft und verkürzte Dauer der Ösophaguskontraktionen begünstigen die Entstehung und das Verweilen gastro-ösophagealen Refluxes. Dadurch werden besonders bettlägerige Patienten gefährdet. Auf der anderen Seite könnte die erhöhte Fortleitgeschwindigkeit der Ösophaguskontraktionen einmal eingebrungenen sauren Mageninhalt beschleunigt aus der Speiseröhre entfernen. Außerdem vermindert Pirenzepin durch Sekretionshemmung die Aggressivität des Magensaftes. Es läßt sich daher nicht sagen, ob in praxi diese letztgenannte günstige Wirkung oder die zuvor erwähnten ungünstigen Einflüsse überwiegen. Solange diese Frage nicht entschieden ist, sollte Pirenzepin vorsichtshalber nicht an Refluxgefährdete gegeben werden.

3.1.3.2. Dopamin

Dopamin ist ein Vorläufer des Katecholamins Noradrenalin. Im Organismus selbst entsteht Dopamin durch Decarboxylierung aus Dihydroxyphenylalanin. Es ist bisher vorwiegend in seiner Wirkung auf das cardiovasculäre System untersucht worden (89). Es wirkt jedoch auf die Organe des Gastrointestinaltraktes und wurde sogar als der Neurotransmitter

des nicht adrenergen, nicht cholinergen hemmenden Systems diskutiert (11, 35, 212, 216, 217).

Einige tierexperimentelle Befunde, wie z.B. die stimulierende Wirkung auf die Pankreassekretion (11), ließen sich beim Menschen nicht reproduzieren (125).

Im Bereich der Speiseröhre schwächt Dopamin beim Opossum ab einer Dosis von 0,25 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht dosisabhängig den UÖS (150, 173). Bolusinjektionen von 6 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht reduzierten den Sphinkterruhedruck um 83 %. Die Dopaminwirkung ließ sich durch Atropin, Phentolamin, Propranolol und bilaterale Zervikale Vagotomie nicht hemmen. Der Dopaminantagonist Haloperidol verhinderte jedoch effektiv die sphinkterdrucksenkende Wirkung von Dopamin (150, 173). Diese Befunde und in vitro-Untersuchungen an Streifen glatter Muskulatur der Speiseröhre (55) machten das Vorhandensein spezifischer Dopaminrezeptoren im Ösophagus des Opossum wahrscheinlich.

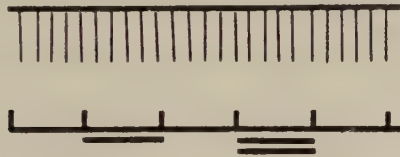
Dopamin wird in der Intensivmedizin bei der Behandlung des Schocksyndroms gegeben, und zwar häufig über einen längeren Zeitraum. Da schwerkranke, bettlägerige Patienten ohnehin in erhöhtem Maße Refluxgefährdet sind (133), wäre eine zusätzliche Schwächung des UÖS unerwünscht. Deshalb wurde in einer prospektiven Studie der Einfluß von Dopamin auf den menschlichen UÖS mit Hilfe der Manometrie untersucht.

Patienten und Methode

Bei 10 gesunden Freiwilligen (5 Frauen und 5 Männer Durchschnittsalter 22,9 Jahre) wurde Dopamin intravenös für jeweils 15 Minuten in 2 verschiedenen Dosierungen infundiert (1 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/Minute

und 5 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/Minute). Vor, während und nach der Dopamin-Infusion wurde physiologische NaCl-Lösung über jeweils 15 Minuten gegeben. Der Ruhedruck des UÖS wurde mit Hilfe der Durchzug-Manometrie in 3-minütigen Abständen gemessen (Abb. 11).

Durchzugmanometrie UÖS



- 15 Min NaCl
- == 15 Min 1 mcg Dopamin $\text{kg}^{-1} \text{KG. Min}^{-1}$
- === 15 Min 5mcg Dopamin $\text{kg}^{-1} \text{KG. Min}^{-1}$

Abb. 11: Ablauf der Untersuchung. Durchzugmanometrie in jeweils 3-minütigen Abständen

Ergebnisse

Tabelle 4 zeigt die Befunde für die fünf aufeinanderfolgenden Testperioden.

UÖS (mm Hg)					
Freiwillige	NaCl	Dopamin 1 mcg.kg ⁻¹ KG Min ⁻¹	NaCl	Dopamin 5 mcg.kg ⁻¹ KG Min ⁻¹	NaCl
B. R.	16	14	13	12	16
K. F.	7	5	6	5	4
B. U.	33	27	22	28	25
N. U.	7	7	9	12	14
L. D.	6	7	18	14	13
S. M.	19	16	22	28	27
W. S.	8	12	9	12	16
B. B.	13	14	17	12	15
T. H.	17	18	17	25	23
S. D.	14	27	23	20	13
	14.0 ± 2.8	14.7 ± 2.4	15.6 ± 1.9	16.8 ± 2.5	16.6 ± 2.2

Tab. 4: Der Effekt von Dopamin (in unterschiedlicher Dosierung) und Kochsalz auf den Ruhedruck des UÖS bei 10 Freiwilligen.

Die Tabelle zeigt die Einzelwerte und $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Proband 2, 4, 5 und 7 hatten einen niedrigen basalen Sphinkterruhedruck; die Meßwerte blieben auch während der folgenden Testperioden niedrig. Proband 3 hatte einen hohen Sphinkterruhedruck während der ganzen Studie; die übrigen Probanden hatten Normalwerte. Weder die niedrige noch die hohe Dopamindosierung änderten die UÖS-Druckwerte gegenüber der Kontrolle. Die Mittelwerte betrugen dabei

$16,6 \pm 2,2$

$15,6 \pm 1,9$ und

$14,0 \pm 2,8$ mmHg.

Die Unterschiede zwischen den Testperioden waren nicht signifikant.

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß systemisch gegebenes Dopamin keinen Effekt auf die menschliche Speiseröhre hat. Weder die niedrige Dosierung mit vorwiegend betaadrenergischem Effekt noch die höhere Dosis, die hauptsächlich Alpharezeptoren stimuliert, verursachte eine Änderung des Sphinkterruhedruckes (Tab. 4). Mit Dopamin läßt sich beispielhaft zeigen, daß pharmakologische Untersuchungsergebnisse, die an der Speiseröhre des Opossums gewonnen wurden, nicht unbedingt auf den Menschen übertragbar sind, auch wenn die Speiseröhre des Opossums bezüglich ihres Verhältnisses von glatter und quergestreifter Muskulatur Ähnlichkeit mit der des Menschen hat. Daher kann Dopamin in der Intensivmedizin angewandt werden, ohne die Gefahr gastroösophagealen Refluxes zu erhöhen. Dennoch muß bei Schwerkranken natürlich auf gastroösophagealen Reflux genau geachtet werden, da flache Rückenlage, geringe Schlucktätigkeit und Intubation insgesamt hinreichende Gefahrenmomente sind.

3.1.3.3. Proglumid

Proglumid ist ein Derivat der Isoglutaminsäure. Es wirkt als direkter kompetitiver Antagonist auf den Cholecystokinin-Gastrinrezeptor (91, 181). Im Akutversuch hemmt es die durch Pentagastrin stimulierte Säuresekretion (218). Ähnlich wirkt es bei Dauermedikation. Da Gastrin als ein humoraler Regulator des UÖS diskutiert wird, sollte die Wirkung des Gastrinantagonisten Proglumid auf den Ruhedruck des UÖS untersucht werden.

Patienten und Methodik

Im Doppelblindversuch wurden bei 10 gesunden Freiwilligen, 6 Männern und 4 Frauen, im Alter von 23 bis 30 Jahren, der Druck im UÖS mit Hilfe der Durchzugmanometrie vor sowie (in 5 Minutenabständen) über 90 Minuten nach Injektion von 400 mg Proglumid bzw. Placebo gemessen. Der Kontrollversuch erfolgte bei dem gleichen Probanden binnen 1 Woche.

Ergebnisse

Der UÖS-Ruhedruck betrug $13,8 \pm 1,5$ (SEM) mmHg. Die Sphinkterdruckwerte nach Proglumid bzw. Placebo lagen nach 15 Minuten bei 14,6 bzw. 14,0, nach 30 Minuten bei 12,9 bzw. 14,0 nach 60 Minuten bei 15,7 bzw. 15,4' und nach 90 Minuten bei $14,6 \pm 1,5$ bzw. $14,9 \pm 1,6$ mmHg. Keiner dieser Werte unterschied sich signifikant vom Vergleichswert oder vom Ruhedruck. Keiner der Patienten gab Nebenwirkungen oder Änderungen im Befinden während und nach dem Versuch an (Abb. 12).

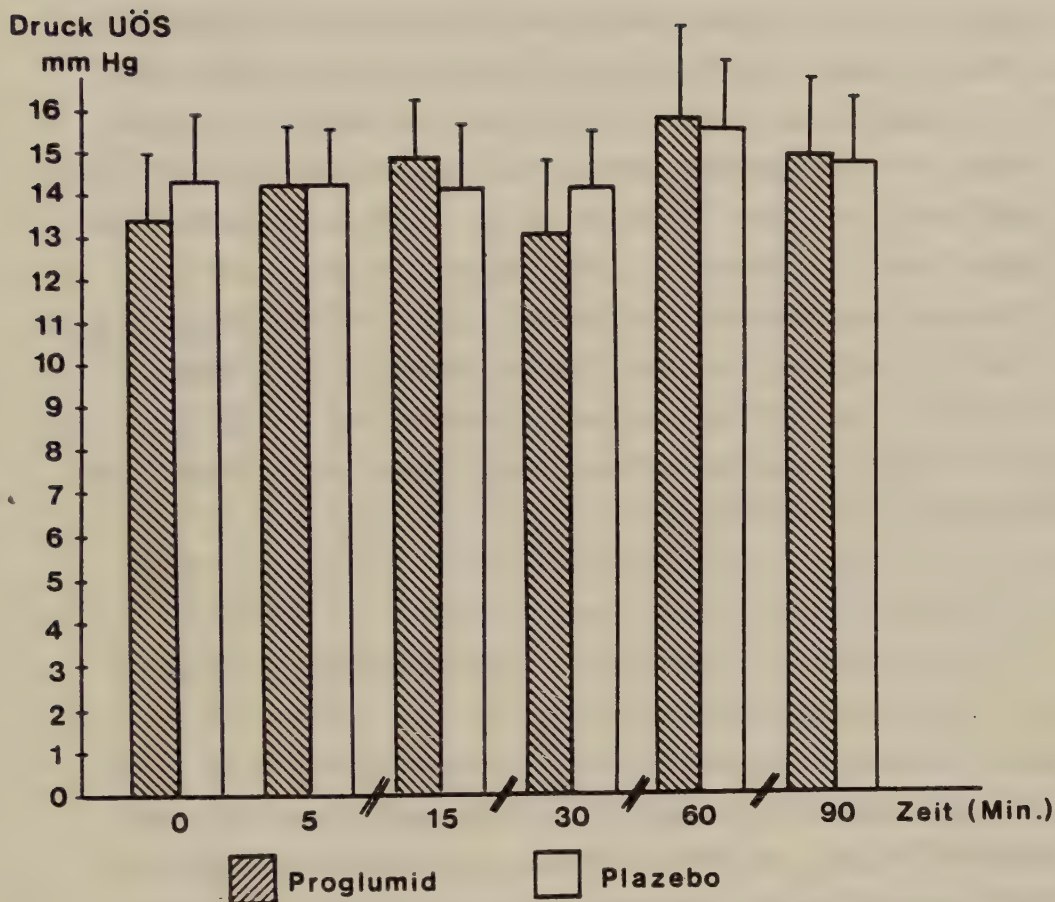


Abb. 12: UÖS Ruhedruck nach i.v. Injektion von Proglumid bzw. Placebo. Meßwerte zu den Zeiten 0, 5, 15, 30, 60, 90 Minuten nach Injektion. $n = 10$, $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Diskussion

Der Druck des UÖS läßt sich durch Gastrin oder Pentagastrininjektion steigern (46, 48). Daraus wurde auf eine physiologische Rolle von Gastrin bei der Sphinkterregulation geschlossen. Diese Vermutung wurde noch dadurch unterstützt, daß sich nach Nahrungsaufnahme ein Sphinkterdrücken-

stieg nachweisen ließ und bekanntermaßen der Gastrinspiegel postprandial ansteigt. Es zeigte sich aber in der Folgezeit zunehmend, daß es sich bei der Gastrinwirkung um einen pharmakologischen und nicht um einen physiologischen Effekt handelt, so daß die Theorie einer Regulation des UÖS immer unwahrscheinlicher wurde (221). Geht man von der Annahme aus, daß Proglumid im Magen und Ösophagus einen genauso starken Gastrinantagonismus entfaltet, wie es im Pankreas die Cholecystokinin-Wirkung hemmt (91), dann stellen die jetzigen Befunde ein weiteres Argument gegen die Bedeutung von Gastrin bei der Regulation des UÖS dar.

3.2. Aggressive Faktoren. Untersuchungen nach Gastrektomie

Als wichtigstes pathogenetisches Agens bei der Refluxösophagitis gilt die Magensäure. Gallensäuren haben offenbar einen synergistischen Effekt, da sie die Permeation von H^+ -Ionen durch die Ösophagismucosa erleichtern (49, 105). Der unbefriedigende Therapieerfolg mit Antazida und Säuresekreteionshemmern läßt jedoch an einen eigenständigen Effekt von Gallensäuren und möglicherweise weiterer Substanzen wie Lysolecithin (43) und Pankreasenzymen (52, 129, 156) denken. Patienten mit totaler Gastrektomie sind zur Untersuchung dieser Frage besonders geeignet, da bei Ihnen der Einfluß der Säure entfällt.

Patienten und Methodik

Anläßlich einer klinischen und endoskopischen Nachuntersuchung wurde bei 20 Patienten (15 Männer, 5 Frauen, im Alter zwischen 24 - 73 Jahren) mit totaler Gastrektomie über eine transnasale Sonde

der Ösophagusinhalt kontinuierlich während 4 Stunden abgesaugt. 10 gesunde freiwillige Probanden dienten als Kontrolle. Zuvor wurde jeder Patient und Proband mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens nach Symptomen der Refluxkrankheit und seines Alkohol- und Nikotinkonsums befragt.

Retrosternales Brennen, retrosternaler Schmerz, Engegefühl, Aufstoßen von Luft, Flüssigkeiten und festen Nahrungsbestandteilen wurden als Merkmale der Refluxösophagitis erfragt. Das am schwersten ausgeprägte Symptom wurde als Leitsymptom bewertet (190) und nach Schweregrad 0 - 3 differenziert. Die endoskopische Untersuchung erfolgte in der Regel mit einem pädiatrischen Endoskop. Zum Ausschluß eines Malignomrezidivs wurde ausgiebig die Anastomosenregion biopsiert; zugleich wurde ein cytologischer Abstrich entnommen.

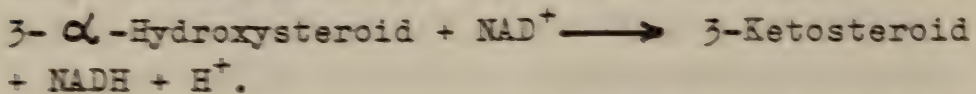
Die Diagnose der Refluxösophagitis stützte sich auf die makroskopisch sichtbaren Läsionen. Ausmaß und Verteilung der Erosionen bestimmten die Stadieneinteilung nach Savary-Miller (185). Weiterhin wurde mit Hinblick auf die folgende Sondenuntersuchung die Entfernung der Ösophagojejunalen Anastomose ab Zahnreihe festgehalten. Zur anschließenden Aspiration des Ösophagusinhalts wurde eine doppel-lumige Sonde (Salem Char. 14) transnasal in die Speiseröhre eingeführt und 5 cm oberhalb der Anastomose positioniert.

Für die möglichst quantitative Gewinnung des Refluxmaterials wurde eine modifizierte Bülow-Saugdrainage-Apparatur verwendet, um den Sog in der Speiseröhre unter 40 mmHg zu halten. Damit wurde ein Festsaugen der Sonde an der Ösophagusschleimhaut verhindert. Der Hauptkanal der Salem-Sonde war mit dem Sammelgefäß verbunden. Ein Lufteinlaß über das zweite Sondenlumen verhinderte eine Verlegung des Absaugkanals durch hochvisköse Mukusanteile.

Nach einer Absaugzeit von 4 Stunden wurde die Aspiratmenge registriert und die Beschaffenheit bezüglich Farbe und Viskosität protokolliert. Die gesammelten Asparate wurden laborchemisch untersucht auf Gallensalze, Lysolecithin und Chymotrypsin.

1. Methodik der Gallensalz-Bestimmung

Die Konzentration der Gallensalze im Aspirat wurde mit Hilfe einer enzymatischen Methode mit photometrischer Endpunktmessung bestimmt. Verwendet wurde ein Fertigassay mit einer hoch gereinigten 3- α -Hydroxysteroiddehydrogenasepräparation (77). Dieses Enzym katalysiert reversibel die Reaktion:



Gemessen wird photometrisch die Endkonzentration des NADH bei 300 nm. Da in dieser Reaktion NAD^+ nur im alkalischen Bereich (pH 9) ausreichend reduziert wird, wird der Testansatz mit einer Hydrazinhydratlösung auf einen pH-Wert von 9 gebracht. Die Methode ist spezifisch für 3- α -Hydroxysteroiden (z.B. Taurocholat). 3- β -Hydroxysteroiden wie Cholesterol oder Östradiol werden nicht erfaßt.

2. Methodik der Lysolecithin-Bestimmung

Die quantitative Messung von Lysolecithin erfolgte mit Hilfe der Bestimmung der hämolytischen Aktivität nach der Methode von Bürgi (34), modifiziert von Sonnenberg (197). Danach werden 0,3 ml der Probe und 1 ml Phosphatpuffer für 30 Minuten mit einer Erythrozyten-Suspension bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zentrifugation werden 0,4 ml des hämolytischen Überstandes des Inkubationsgemisches zu 1 ml Drabkin'scher Lösung gegeben. Das dabei

entstandene stabile Methämoglobin wird dann photometrisch bei 546 nm gemessen. Nach Herstellung einer Eichkurve mit Standardlösungen von Lysolecithin wird die hämolytische Aktivität der Probe als Äquivalentwert in $\mu\text{g/ml}$ Lysolecithin angegeben.

3. Methodik der Chymotrypsin-Bestimmung

Die Konzentration des Chymotrypsins in den Proben wird mit Hilfe eines Fertigassays bestimmt (152). Hierbei wird statt des natürlichen Substrates N-(3-carboxypropionyl)-phenylanilin-p-nitroanilid von dem Enzym gespalten. Ein Produkt ist der Farbstoff p-Nitroanilin. Seine Konzentration wird photometrisch bei 405 nm gemessen und stellt ein Maß für die Chymotrypsinaktivität im Aspirat dar.

4. Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde der χ^2 -Test benutzt. Hierzu wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die eine Gruppe die Ösophagitis-Stadien 0 und 1 enthielt, die andere Gruppe die Stadien II - IV. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes angegeben.

Ergebnisse

10 Patienten hatten endoskopisch eine schwere ulceroöse Ösophagitis (Grad 2-4), 10 Patienten keine oder nur eine geringe Ösophagitis (Grad 0-1). Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Altersverteilung, des Alkoholkonsums und der Rauchgewohnheiten. Die Zeitdauer nach der Operation betrug $2,9 \pm 0,7$ und $3,0 \pm 0,5$ Jahre.

Das Ausmaß der Beschwerden in der jeweiligen Ösophagitisgruppe geht aus Tabelle 5 hervor. Die Patienten mit fehlender oder geringer Ösophagitis hatten überwiegend nur leichte Beschwerden (Schweregrad 1); ausgeprägte Beschwerden (Schweregrad 3) fanden sich hingegen nur bei schwerer Ösophagitis. Die Verteilung der 3 Schweregrade auf die beiden Patientengruppen war statistisch signifikant (chi-Quadrat = 7,68, DF = 2, $p < 0,05$). Für den Beschwerdegrad 2 bestand ein breiter Überlappungsbereich zwischen beiden Gruppen.

Beschwerdegrad der Patienten	1	2	3
Ösophagitis Grad 0 - I	6	4	-
Ösophagitis Grad II - IV	1	5	4

Tab. 5: Beschwerdegrad bei Patienten mit fehlender und leichter Ösophagitis bzw. schwerer erosiver Ösophagitis

Bei keinem Patienten mit leichter Ösophagitis, aber bei 6 von 10 Patienten mit schwerer Ösophagitis fanden sich Gallensalze im Aspirat (χ^2 -Quadrat = 8,57, $p < 0,01$). Das Vorkommen von Gallensalzen war mit einer deutlichen Gelbfärbung des Aspirates verbunden. Bei 4 von 10 Patienten mit schwerer Ösophagitis wies das Aspirat eine hämolytische Aktivität auf; in der Gruppe der Patienten mit fehlender oder leichter Ösophagitis wurde Lysolecithin nicht nachgewiesen (χ^2 -Quadrat = 5,0, $p < 0,05$). Das Aspirat der 10 gesunden Probanden zeigte keine Gelbfärbung; Gallensalze ließen sich ebenso wie hämolytische Aktivität nicht nachweisen.

Chymotrypsin wurde nur in geringem Ausmaß in der Speiseröhre gemessen. Die Werte lagen an der unteren Grenze des Meßbereichs. Bei drei Patienten mit ausgeprägter Ösophagitis ließ sich keine der drei untersuchten Substanzen nachweisen (Tab. 6)

GRAD DER ENTZÜNDUNG			GALLENSALZE [mmol/l]			LYSOLECITHIN [μ g/ml]			CHYMOTRYPSIN [U/l]		
A	B	K	A	B	K	A	B	K	A	B	K
0	III	-	-	6.54	-	-	200	-	-	7.3	-
0	II	-	-	-	-	-	100	-	1.0	-	-
I	II	-	-	0.62	-	-	100	-	<0.4	-	-
I	IV	-	-	2.30	-	-	-	-	<0.4	0.4	-
0	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	II	-	-	0.50	-	-	-	-	-	-	-
0	II	-	-	2.18	-	-	-	-	-	<0.4	-
0	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	II	-	-	-	-	-	-	-	<0.4	-	-
I	II	-	-	4.11	-	-	120	-	6.5	0.8	-
			$\bar{X} = 2.7 \pm 0.9$			$\bar{X} = 130 \pm 24$			$\bar{X} = 1.7 \pm 1.2$ $\bar{X} = 2.2 \pm 1.7$		

Tab. 6: Zusammenfassende Darstellung der Befunde bei Patienten mit Refluxösophagitis und gesunden Kontrollen. A = Patienten mit fehlender bzw. erosiver Refluxösophagitis Stadium I. B = Patienten mit erosiver Refluxösophagitis Stadium 2, 3 und 4. K = gesunde Kontrollen. n = 10, $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß die Aspiration mit konstantem Sog ein geeignetes Verfahren ist, Reflux in die Speiseröhre zu messen. Gallensalze und Lysolecithin werden dabei häufiger bei schwerer als bei leichter Ösophagitis in Folge totaler Gastrektomie nachgewiesen. Der Reflux dieser Substanzen ist demnach ein prognostisch bedeutsamer Faktor für die Entwicklung einer schweren Refluxösophagitis. Die Ergebnisse bestätigen die Annahme und experimentellen Befunde, daß Gallensalze einen eigenständigen, schleimhautschädigenden Effekt haben (114, 182, 183). Dieser Effekt ist wahrscheinlich konzentrationsabhängig. So führte die Inkubation von Ösophagusschleimhaut mit den üblichen Gallensalzen bei hoher bis mittlerer Konzentration unabhängig vom pH-Wert zur Schleimhautschädigung. Bei niedriger Konzentration war dies erst in Anwesenheit von Säure möglich (105). Auch von Lysolecithin ist eine zytotoxische Wirkung seit langem bekannt (54). Es entsteht durch Einwirkung der pankreatischen Phospholipase A auf das Lecithin der Galle. Hohe Lysolecithinkonzentrationen wurden bei Patienten mit Ulcus ventriculi nachgewiesen (43). Dies läßt einen pathogenetischen Zusammenhang vermuten; er ist jedoch noch nicht gesichert. Lysolecithin wurde bisher als wirksames Agens bei der Refluxösophagitis noch nicht untersucht. Es läßt sich - wie die Ergebnisse zeigen - auch in der Speiseröhre vornehmlich bei schwerer Ösophagitis nachweisen. Es ist deshalb offenbar ein brauchbarer Marker für schweren Reflux. Darüberhinaus ist zu vermuten, daß Lysolecithin auch eine Bedeutung für die Pathogenese der Refluxösophagitis hat. Chymotrypsin wurde als Vertreter der pankreatischen Proteasen bestimmt. Es fand sich jedoch in den Proben überwiegend im unteren Meßbereich, so daß es offen-

bar keinen brauchbaren Indikator des gastroösophagealen bzw. jejunoösophagealen Refluxes darstellt. Bei drei der untersuchten Patienten mit schwerer Ösophagitis ließ sich keine der diskutierten Substanzen nachweisen. Eine mögliche Erklärung ist, daß die gewählte Aspirationszeit von vier Stunden bei diesen Patienten nicht ausreichte, jejunoösophagealen Reflux zu erfassen. Von der Langzeit-pH-Metrie ist bekannt, daß eine Messung über nur 4 Stunden nicht immer genügt, zwischen pathologischem und fehlendem Reflux zu diskriminieren. Die Erwartung ist berechtigt, daß sich bei 12-stündiger Sammelperiode die beobachteten bereits signifikanten Befunde in deutlicherem Ausmaß darstellen.

3.3. Defensive Faktoren.

Speichelsekretion bei Patienten mit Reflux- ösophagitis.

Die Ösophagismucosa wird durch drei wichtige defensive Mechanismen vor dem Einfluß aggressiven Refluxmaterials geschützt. Dies sind

1. der kompetente UÖS,
2. die ausreichend kräftige primäre und sekundäre Peristaltik der Speiseröhre und
3. die antazide Eigenschaft des Speichels.

Während über die Motilität der Speiseröhre hinreichend sicheres Wissen vorhanden ist, gibt es bisher über Funktion und Qualität des Speichels bei der Reflux-ösophagitis nur Vermutungen (66, 100). Die Speichelsekretion löst einen Schluckakt aus und fördert damit die Reinigung der Speiseröhre von einem Refluxbolus. Der bicarbonatreiche Speichel (pH-Wert 6-7) ist zudem in der Lage, kleine Säuremengen ausreichend zu puffern (99). Denkbar ist nun, daß die Manifestation einer Refluxösophagitis durch eine quantitativ oder qualitativ veränderte Speichelsekretion gefördert wird. Zur Untersuchung dieser Frage bietet sich aus

methodischen Gründen die Ohrspeicheldrüse an.

Patienten und Methodik

Bei 18 Patienten (14 Männer, 4 Frauen) mit einer erosiven Refluxösophagitis wurde der citrat-stimulierte Ohrspeichel hinsichtlich Menge und Beschaffenheit untersucht. Dazu wurde auf eine Parotis-Papille des Patienten eine Lashley-Kapsel mit leichtem Sog befestigt und der Speichel über einen angebrachten Katheter in ein Sammelgefäß geleitet (127).

Die Sammelperiode dauert 15 Minuten. Als Stimulus diente 0,5%ige Zitronensäure-Lösung, die mit einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml/min sublingual infundiert wurde. Das Kontrollkollektiv bestand aus 14 gesunden Probanden ohne Refluxsymptomatik mit entsprechender Alters- und Geschlechtsverteilung.

Im Parotissekret wurden folgende Parameter untersucht:

Flußrate (ml/min), pH-Wert, Bicarbonatgehalt (mval/l), Proteingehalt (μ g/ml) und die freie, gebundene und Gesamt-N-Acetylneuraminsäure (μ mol/l).

Die freie N-Acetylneuraminsäure (NANA) wurde mit Hilfe des Thiobarbitursäureassays nach Aminoff bestimmt (6). Zu einer Speichelprobe werden 0,1 ml Perjodat-Lösung gegeben und für 20 Minuten bei Raumtemperatur belassen. Der Überschuß von Perjodat wird mit Arsenit-Lösung reduziert. Das Gemisch wird mit 3 ml Thiobarbitursäure-Lösung versetzt. Nach Erhitzen im Wasserbad und anschließender Kühlung wird 1 ml der Lösung zu 1 ml Cyclohexanon gegeben. Die klare obere Cyclohexanon-Phase ist rot. Anschließend wird die optische Dichte der organischen Phase in einem Beckmann-DM-Spectrophotometer bei 549μ m bestimmt.

Die Menge der freien NANA in einer Probe kann nach folgender Gleichung bestimmt werden:

$$\frac{V \times \text{O.D. } 549}{57} = \text{ } \mu\text{mol NANA; } V = \text{Volumen der Testlösung}$$

Da der Assay nur freie NANA mißt, muß die gebundene NANA durch einstündiges Erhitzen in 0,1 NH_2SO_4 - Lösung freigesetzt werden. Danach wird die Gesamt-NANA nach der Aminoff-Methode bestimmt.

Der Bicarbonat- und Proteingehalt des Speichels wurde mit klinisch üblichen Verfahren bestimmt. Von allen untersuchten Parametern wurden Mittelwerte $\pm$ SEM für das Gesamtkollektiv der Patienten, für Patienten mit Refluxösophagitis Stadium 1 und 2 und für Patienten mit Ösophagitis Stadium 3 und 4 errechnet, ebenso auch für die gesunden Kontrollen. Die Meßwerte wurden mit Hilfe des t-Testes für ungepaarte Stichproben auf signifikante Unterschiede geprüft.

Ergebnisse

13 der 18 untersuchten Patienten hatten eine Ösophagitis Stadium 1 und 2, fünf eine Ösophagitis Stadium 3 und 4. Unter dem Stimulus der 0,5%igen Zitronensäure-Lösung betrug die mittlere Flußrate des Parotisspeichels bei allen Patienten mit Refluxösophagitis $0,7 \pm 0,14$ ml/min. Der Unterschied zu den gesunden Probanden mit $0,5 \pm 0,12$ ml/min war nicht signifikant. Dies galt auch für die getrennte Auswertung der beiden Ösophagitisgruppen ($0,86 \pm 0,2$ ml/min bei Patienten mit Stadium 1 und 2, $0,51 \pm 0,14$ ml/min bei Patienten mit Stadium 3 und 4 der Refluxösophagitis) (Abb. 13).

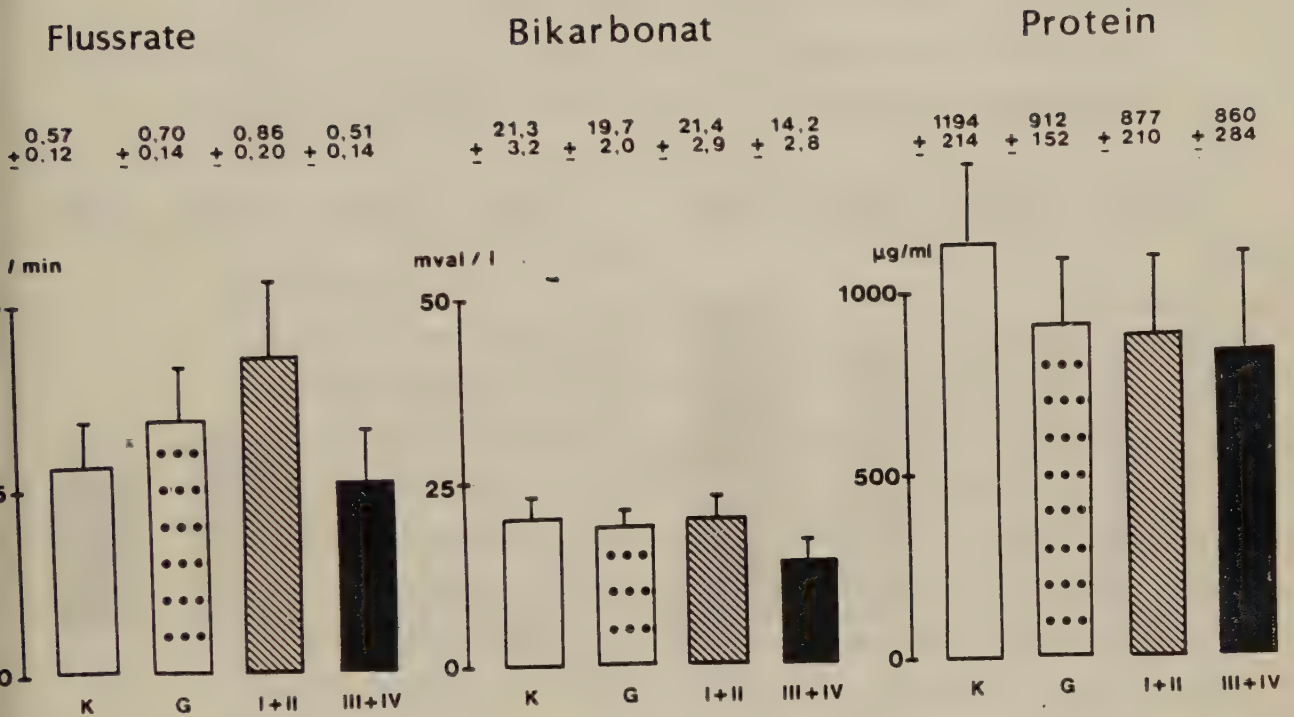


Abb. 13: Ergebnisse der Parotisuntersuchung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

K = 14 gesunde Kontrollen,

G = Gesamtkollektiv (18 Patienten mit Reflux-
ösophagitis)

I + II = 13 Patienten mit erosiver Ösophagitis
Stadium I und II.

III + IV = 5 Patienten mit erosiver Ösophagi-
tis Stadium III und IV

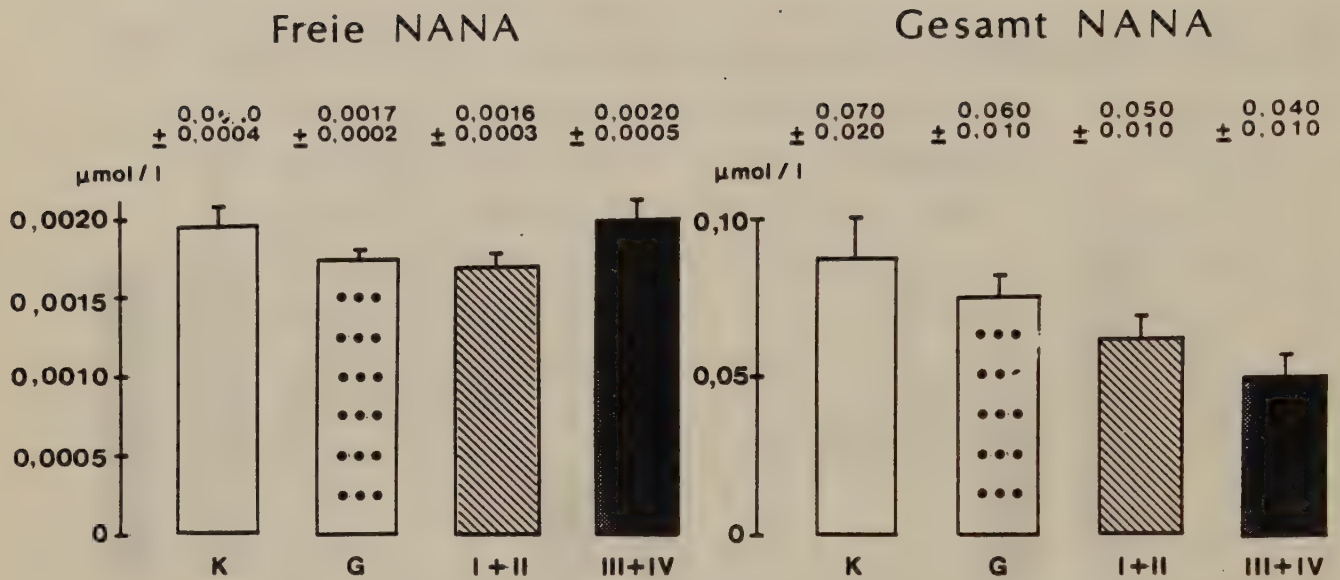


Abb. 13a: Ergebnisse der Parotisuntersuchung
($\bar{x} \pm \text{SEM}$). s. Legende Abb. 13

Die Mittelwerte der pH-Messung betrugen:

7,41 $\pm$ 0,19 (gesunde Kontrollen).

Die Gruppen unterschieden sich nicht in den pH-Werten des Speichels. Ebenso zeigten die Meßwerte für Protein, Bicarbonat, freie, gebundene und Gesamt-NANA keine signifikanten Unterschiede (Abb. 13).

Diskussion

In der Magenphysiologie ist die protektive biologische Funktion des Mucus seit langem bekannt (68, 69). Eine Störung der Mucusproduktion verschiebt das normalerweise bestehende Gleichgewicht zwischen aggressiven und defensiven Faktoren und begünstigt die Entwicklung von peptischen Ulcera. Diese protektive Eigenschaft beruht einerseits darauf, daß durch den Bicarbonat- und Proteingehalt des Mucus Säure gepuffert wird, zum anderen darauf, daß durch die Ausbildung einer die Schleimhaut überziehenden Deckschicht ("line of defence" 69,3) die Rückdiffusion von H^+ -Ionen in die Mukosa verhindert wird. Hierbei ist insbesondere die Viskosität des Mucus von Bedeutung. Die Viskosität ist jedoch unmittelbar abhängig von der Anzahl der NANA-Moleküle des Schleims (87). Sie sind ein essentieller Bestandteil der sauren Glykoproteine, der wesentlich ihre sterische Ausrichtung und damit ihre Funktion bestimmt. Die Stimulation der NANA-Produktion, wie es mit Carbenoxolon möglich ist, hat einen günstigen Einfluß auf die Abheilung von Magenulcera (67). Dies alles läßt erwarten, daß auch der Speichel für die Refluxösophagitis eine pathogenetische Bedeutung hat. Mit der gewählten Versuchsanordnung ließ sich jedoch kein eindeutiger Unterschied in Flußrate und Qualität des citratstimulierten Speichels zwischen gesunden Kontrollen und kranken

Patienten erkennen. Die Parameter sind in großem Ausmaß von Art, Konzentration und Flußrate des Stimulus abhängig, so daß es zu erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankungen der Meßergebnisse kommen kann (72, 99). Zur endgültigen Beantwortung der gestellten Frage bedarf es deshalb weiterer Untersuchungen an einer größeren Zahl von Patienten mit schwerer Refluxösophagitis. Hierzu ist die Ohrspeicheldrüse besonders geeignet, da sie sich mit Hilfe der Lashley-Kapsel quantitativ drainieren läßt.

3.4.1. Schwerverlaufende Refluxösophagitis.

Endobrachyösophagus bei primären Motilitätsstörungen der Speiseröhre.

Der Endobrachyösophagus kann als Komplikation einer schweren und häufig langdauernden Refluxösophagitis auftreten. Bislang ist wenig über begünstigende Einflüsse bekannt (231). Es ist zu erwarten, daß eine Störung des Gleichgewichtes der bei der Refluxösophagitis postulierten aggressiven und defensiven Faktoren die Entwicklung eines Endobrachyösophagus fördert (94). Diese Voraussetzung ist bei primären Motilitätsstörungen der Speiseröhre wie Achalasie und Sklerodermie gegeben (18, 224, 231). Bei beiden Erkrankungen kommt es im typischen Fall zu einer erheblichen Verminderung der Kontraktionskraft der tubulären Speiseröhre. Die Kontraktionen werden nicht fortgeleitet, sie verlaufen rein simultan. Zusätzlich kann die Verschlusskraft des UÖS beeinträchtigt sein, wenn er wie bei der Sklerodermie der Speiseröhre mitbetroffen oder bei der Achalasie durch therapeutische Eingriffe geschädigt ist (36). Damit würde gastroösophagealer Reflux länger in der Speise-

röhre verbleiben und pathogen wirksam sein. Deshalb wurden prospektiv Patienten mit bekannter Achalasie und Sklerodermie der Speiseröhre bezüglich des Vorkommens eines Endobrachyösophagus untersucht.

Patienten

In der Zeit von 1976 bis 1980 wurden bei 82 Patienten mit Achalasie der Speiseröhre und bei 13 von 27 Patienten mit systemischer progressiver Sklerodermie röntgenologische endoskopische und manometrische Untersuchungen der Speiseröhre durchgeführt. Elf der 109 Patienten wiesen eine schwere Refluxösophagitis mit Migration von Zylinderepithel in die distale Speiseröhre auf. Davon hatten 6 Patienten als primäre Erkrankung des Ösophagus eine Achalasie, die in je einem Fall mit einer Cardiomyotomie nach Heller und mit einer Bypass-Operation nach Heyrowski sowie in je zwei Fällen mit einer Ösophagogastrostomie und einem starren Dilatator behandelt worden war.

Kasuistik

1. 73-jährige Patientin; 1958 Cardiomyotomie wegen Achalasie, 1979 zunehmend Sodbrennen und Dysphagie. Ösophagoskopie: Stenose bei etwa 38 cm ab Zahnreihe. In den terminalen 2 cm der Speiseröhre rötlich erscheinendes Epithel, einzelne nicht konfluierende Erosionen. Biopsien aus diesem Bereich zeigen Cardiaschleimhaut. In der Ösophagusmanometrie niedriger Ruhedruck des UÖS (unter 10 mmHg), rein simultane schwache Kontraktionen der tubulären Speiseröhre.
2. 52-jährige Patientin; bereits als Kind Schluckbeschwerden. 1947 Diagnose einer Achalasie und Behandlung mit dem starren Dilatator nach Stark. Danach weiterhin Dysphagie, 1974 erneute Sprengung mit dem Stark'schen Dilatator. Dennoch zunehmende Dysphagie und postprandiales Erbrechen

Jetzt offenbar organisch fixierte Stenose. Deshalb 1978 gastroösophageale Anastomose nach Heyrowski. Dabei wird der Magenfundus hochgezogen und mit der Speiseröhre anastomosiert. Die distale Speiseröhre wird in ihrer normalen Anatomie belassen (Abb. 14).

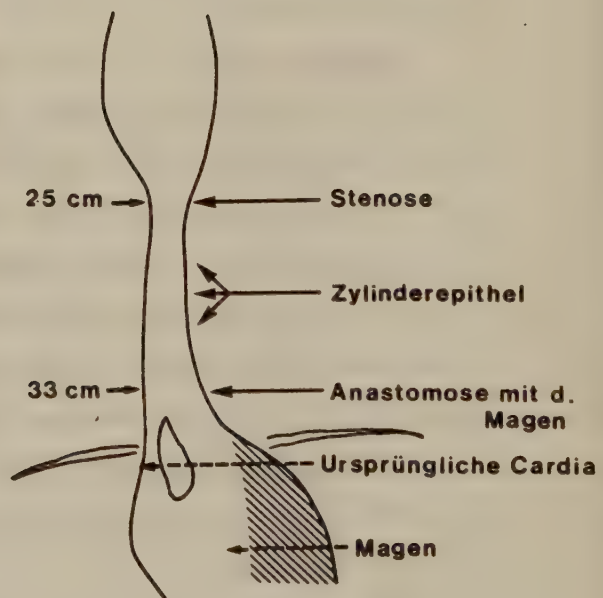


Abb. 14: Röntgenbild und erläuternde Skizze. Pat. M.E. Achalasie, Zust.n. Bypass-Op. nach Heyrowski Peptische Stenose bei 25 cm ab Zahnreihe. Entwicklung eines Barrett-Syndroms (endoskopisch/histologisch gesichert).

1980 erneut heftige Dysphagie für feste und flüssige Speisen.

Endoskopie: In 25 cm ab Zahnreihe peptische Stenose des Ösophagus. Zunächst für das Endoskop nicht passierbar. Erst nach Bougierung wird im Stenosebereich eine erosiv-ulceröse Entzündung erkennbar. Es folgt dann rötliches Epithel. Bei etwa 30 cm nach rechts vorn eine punktförmige Öffnung, bei der es sich um das Lumen der distalen Speiseröhre handelt. Zur linken Wand gelegen die breitflächige Anastomose mit dem Magenfundus.

Biopsien aus 28 cm ab Zahnreihe zeigen ein hochprismatisches Drüsenepithel.

3. 50-jährige Patientin; 1949 Diagnose einer Achalasie, Ösophagogastrostomie. 1960 erstmals Sodbrennen und retrosternale Schmerzen. Endoskopisch Nachweis einer Ösophagitis. 1975 erneut Endoskopie: Doppelstoma zwischen Ösophagus und Magen (Abb. 15)

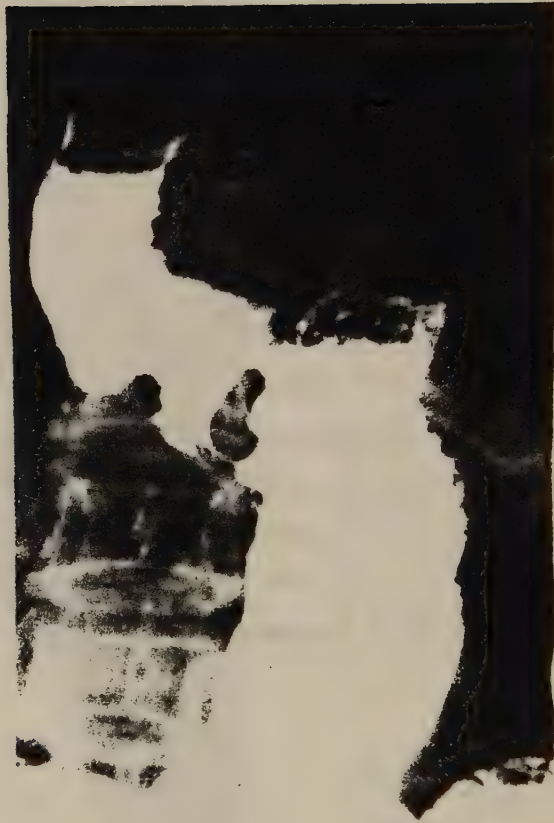


Abb. 15: Patientin W.E. Achalasie. Zust. n. Ösophago-
gastrostomie. Doppelstoma zwischen Speise-
röhre und Magen.

In der distalen Speiseröhre rötlich erscheinendes Epithel. Histologie u.a. aus 25 und 30 cm ab Zahnreihe: Magenschleimhaut vom Antrumtyp mit einer mäßiggradigen, chronischen Gastritis. Der UÖS liegt manometrisch bei 40 cm ab Zahnreihe.

4. 63-jähriger Patient; 1938 Diagnose einer Achalasie. Ösophagogastrostomie. Ab 1941 wieder zunehmend Dysphagie. 1960 Nachweis einer tubulären Stenose in der unteren Speiseröhre. Erneute Ösophagogastrostomie. Bis 1974 wieder weitgehend Beschwerdefreiheit. Oktober 1975 Ösophagoskopie: ab 27 cm streifenförmig gerötet, ab 29 cm homogen gerötete Schleimhaut. Ab 34 cm Stenose, die mit dem Endoskop zunächst nicht zu passieren ist. Gewebeentnahme bei 29 cm ab Zahnreihe. Histologische Beurteilung: Schleimhaut vom Cardiatyp mit zahlreichen Becherzellen. Langzeit-pH-Metrie: während der ganzen Registrierungszeit pH-Wert in der Speiseröhre unter pH 3.
5. 64-jährige Patientin; mit 12 Jahren Manifestation einer Achalasie. Mit 21 Jahren erstmals Dehnungsbehandlung mit dem Stark'schen Dilatator. 1966 erneute Sprengung der Cardia mit dem Metallspreizer. Ab 1970 zunehmend Sodbrennen und Dysphagie. 1980 Endoskopie: erhebliche erosive Entzündung in der distalen Speiseröhre. Verdacht auf Zylinderepithel-metaplasie. Biopsie aus 37 cm ab Zahnreihe und histologische Beurteilung: hochprismatisches Drüsenepithel mit wenigen Drüsen vom Cardiatyp.
6. 34-jährige Patientin; mit 6 Jahren bereits Schluckbeschwerden. Mit 10 Jahren Diagnose einer Achalasie und Dehnungsbehandlung mit dem Stark'schen Dilatator. 1976 wieder zunehmend Dysphagie. Stenose bei 30 cm ab Zahnreihe. Nach Aufbougieung zeigt sich bei 30 cm ein scharf begrenzter Übergang von Plattenepithel in Drüsenepithel. Endoskopisch und manometrisch ist der UÖS bei 36 cm gelegen. Histologie aus 30 und 33 cm

ab Zahnreihe: lebhafteste, chronische Gastritis mit Hyperplasie des Deckepithels.

Fünf Patientinnen (zwischen 74 und 51 Jahren) hatten als Grundkrankheit eine progressive systemische Sklerodermie. Bei ihnen fand sich im Mittel 2,5 Jahre nach Diagnosestellung der Sklerodermie eine Zylinderepithelauskleidung der distalen Speiseröhre. Die endoskopische und röntgenologische Untersuchung der Speiseröhre war bei vier Patienten wegen einer erheblichen Dysphagie und bei einer Patientin allein wegen häufigen Sodbrennens durchgeführt worden. Der Dysphagie lag jeweils eine hochgelegene peptische Ösophagusstenose zugrunde. Bei der Patientin mit Sodbrennen als Leitsymptom fand sich nur Zylinderepithel in der distalen Speiseröhre, jedoch keine Stenose oder frische Entzündung. In einem Fall mit besonders heftiger Dysphagie und Sodbrennen (F.E., 59 Jahre) war bei wiederholter Endoskopie der Magen völlig amotil und ausgekleidet mit alten verbackenen Nahrungsresten (Abb. 16)

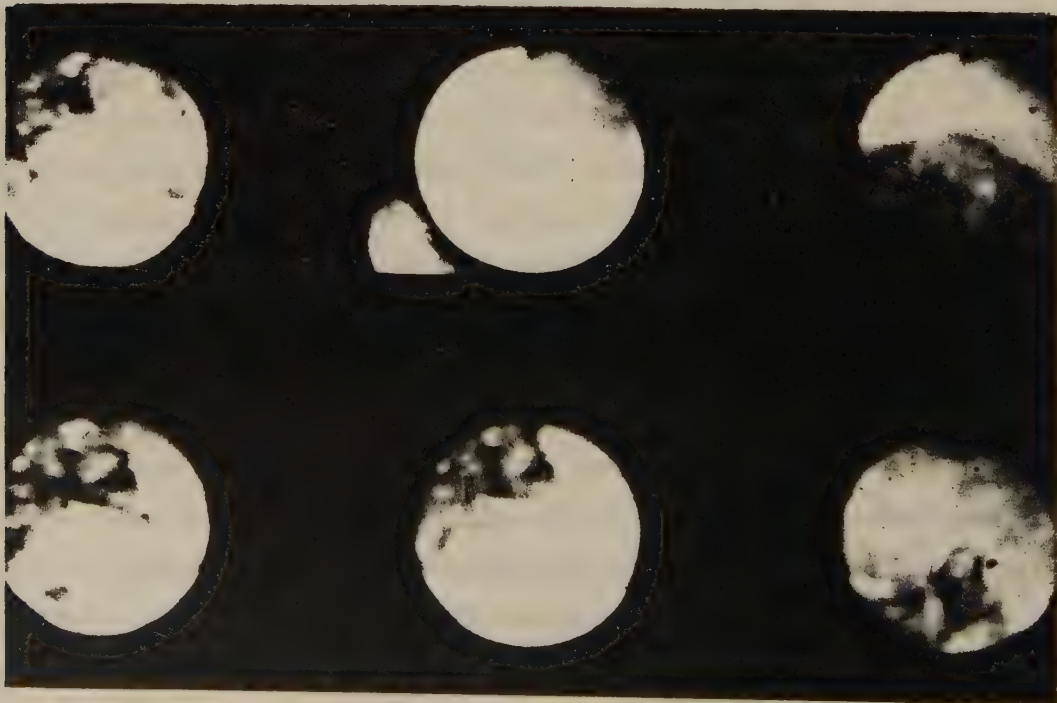


Abb. 16: Pat. F.E.; Tagealte Nahrungsreste, fest mit der Magenwand verbacken.

Während der Untersuchung kam es wiederholt zu schweren galligem Reflux in die proximale Speiseröhre (Abb. 17).

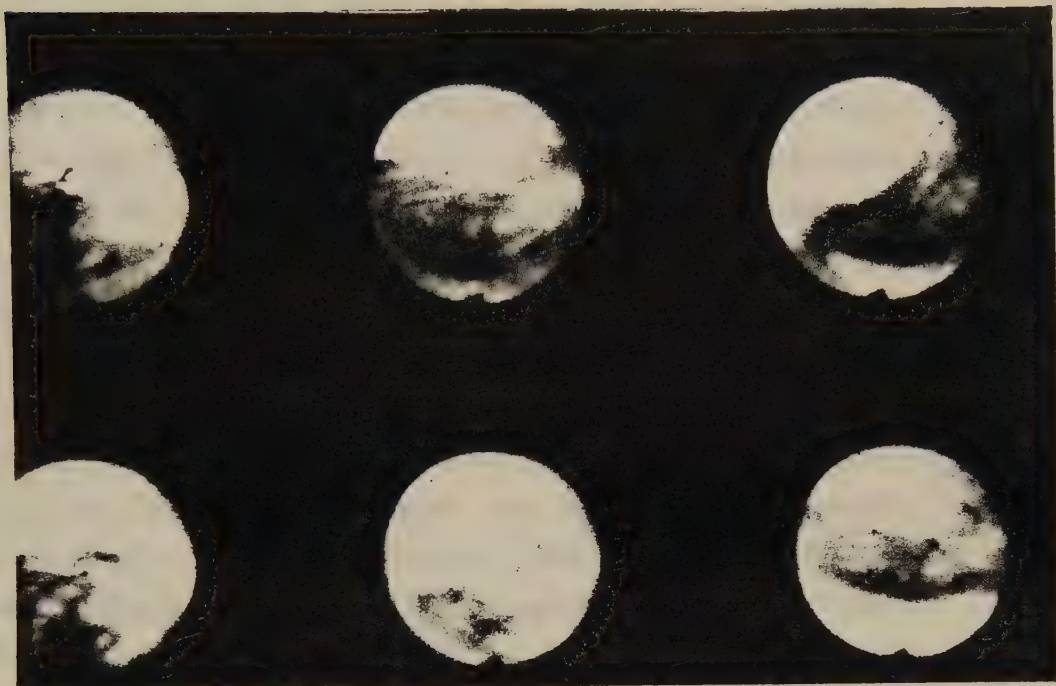


Abb. 17: Pat. F.E.: Erheblicher galliger Reflux in die proximale Speiseröhre (23 cm ab Zahnreihe).

Manometrisch wurde in allen Fällen der Ruhedruck des UÖS unter 10 mmHg gemessen; die Kontraktionen in den distalen zwei Dritteln der glattmuskulären Speiseröhre waren schwach bzw. nicht meßbar und nicht fortgeleitet.

Diskussion

Die Befunde zeigen, daß ein Barret-Syndrom überdurchschnittlich häufig bei primären Motilitätsstörungen der Speiseröhre vorkommt. Voraussetzung ist jedoch eine Schädigung oder Mitbeteiligung des UÖS bei der Erkrankung. So war bei den 6 Patienten mit Achalasie und Endobrachyösophagus der UÖS

durch vorausgegangene Operationen oder Behandlung mit dem starren Dilatator nach Stark verschlußunfähig. Bei den 76 pneumatisch behandelten Achalasiepatienten hingegen war es zu keiner Schädigung des UÖS gekommen. Bei diesen Patienten hatte sich auch in keinem Fall trotz der typischen Motilitätsstörung der tubulären Speiseröhre ein Endobrachyösophagus entwickelt. Ebenso kommt es bei Patienten mit Sklerodermie der Speiseröhre offenbar nur dann zu einem Barrett-Syndrom, wenn die motorische Starre den UÖS mitbetrifft. Es empfiehlt sich deshalb frühzeitig eine endoskopische Untersuchung der Speiseröhre, um durch gezielte prophylaktische Maßnahmen dem Auftreten dieser Komplikation zu begegnen.

Aus den Untersuchungen läßt sich der Schluß ziehen, daß die Entwicklung eines Barrett-Syndroms immer dann besonders wahrscheinlich ist, wenn eine erhebliche Schädigung des gastroösophagealen Verschlusses und eine Störung der propulsiven Motorik der tubulären Speiseröhre zusammentreffen.

3.4.2. Untersuchungen zur Entstehung des Endobrachyösophagus. Artefizielle Schleimhautläsionen und Alkohol.

Die Ausbildung eines Endobrachyösophagus wird nach klinischen Beobachtungen möglicherweise durch chronischen Alkoholkonsum gefördert (137, 141). Experimentelle Untersuchungen zu dieser klinisch bedeutsamen Frage liegen jedoch nicht vor. Hierzu ist der Rattenmagen geeignet, weil er aus einem mit Plattenepithel ausgekleideten Vormagen und dem eigentlichen Drüsenmagen mit Zylinderepithel besteht. In früheren Studien zeigte sich, daß wiederholte operative Verletzungen der Grenzzone und des benachbarten Plattenepithels zur Ausbildung von Zylinderepithel im lädierten Bereich führte (242, 243).

Es soll deshalb am Modell des Rattenmagens untersucht werden, ob nach einmaliger Verletzung an typischer Stelle eine anschließende langfristige Alkoholfütterung die Wundheilung in Richtung einer Zylinderepithelmetaplasie beeinflußt.

Material und Methode

Bei 28 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde in Nembutal-Anästhesie der Magen freigelegt und entlang der großen Krümmung aufgeschnitten. Im Bereich der Übergangszone und der geplanten Läsion wurde die Serosa mit einem blauen Seidenfaden markiert. Eine Chalazion-Pinzette mit einem inneren Durchmesser von acht mm wurde dann so auf die Übergangszone gelegt, daß sie zu $\frac{2}{3}$ Plattenepithel und $\frac{1}{3}$ Zylinderepithel einschloß (Abb. 18).

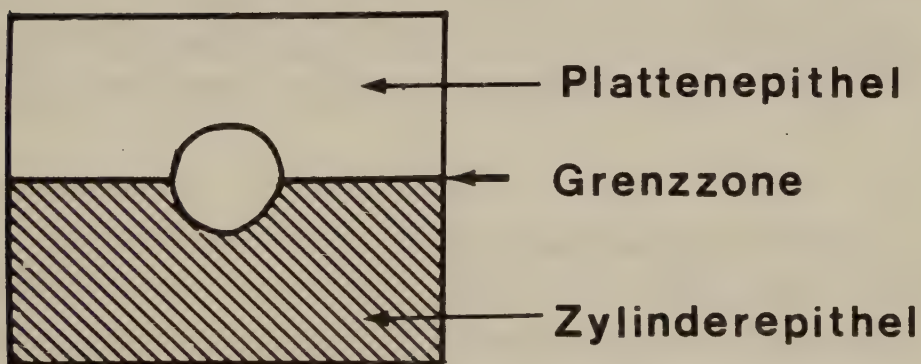


Abb.18: Schematische Darstellung des mit Plattenepithel und Zylinderepithel ausgekleideten Rattenmagens; beide Anteile getrennt durch eine Grenzzone. Die Verletzung erfaßt zu $\frac{2}{3}$ Plattenepithel und zu $\frac{1}{3}$ Zylinderepithel.

Das eingeschlossene Gebiet wurde mit Hilfe eines Thermocauters und anschließender Kürettage bis in die Muscularis mucosae verletzt. Danach wurde die große Kurvatur sorgfältig vernäht. In den folgenden 6 Wochen erhielten jeweils 14 Ratten eine alkoholreiche flüssige Diät (36 % der Gesamtkalorien in Form von Alkohol) bzw. eine alkoholfreie Diät mit Kohlenhydraten in isokalorischer Menge (211). Zum vorgesehenen Zeitpunkt wurden die Ratten getötet; der Magen wurde wieder an der großen Kurvatur aufgeschnitten, auf Korkplatten aufgespannt und in Formalin fixiert. Die Läsion und Verschiebung der Grenzlinie wurde photographisch festgehalten und ausgemessen.

Ergebnisse

Je eine Ratte der Alkoholgruppe und der Kontrollgruppe verstarben im Beobachtungszeitraum von 6 Wochen. Bei den übrigen 26 Ratten konnte nach Abschluß der Fütterungsperiode der Magen in typischer Weise aufgespannt und untersucht werden. Dabei zeigte sich in allen Fällen ein unversehrtes Epithel. Die Grenzzone verlief regelrecht (Abb.19).

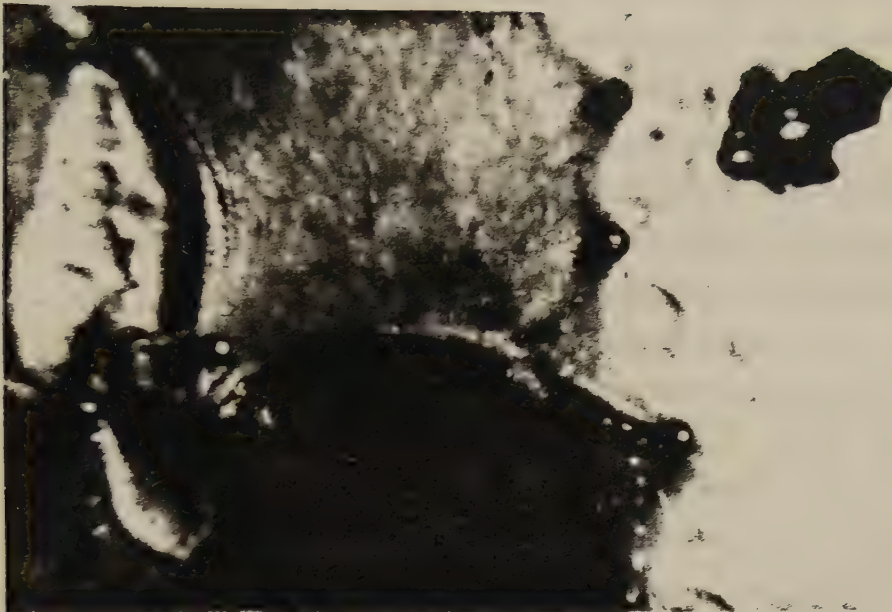


Abb. 19: Grenzschrift und Epithel nach Verletzung und 6-wöchiger Alkoholfütterung unverseht.

Der ursprünglich lädierte Bezirk war allein noch an der Serosamarkierung zu erkennen. Insgesamt wiesen die alkoholgefütterten Tiere keine Besonderheiten verglichen mit der Kontrollgruppe auf.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß langfristige Alkoholfütterung bei der Ratte nicht die Ausheilung einer zuvor gesetzten Läsion im Zylinder- und Plattenepithelbereich des Magens beeinflußt. Es kommt auch zu keiner Verschiebung der Grenzzone in den Plattenepithelbereich, wie es nach wiederholter Läsion zu beobachten war (Wong). Damit läßt sich die Hypothese, daß chronischer Alkoholkonsum die Ausbildung einer Zylinderepithelmetaplasie fördert, tierexperimentell nicht bestätigen.

4. UNTERSUCHUNGEN ZUR KLINIK DER REFLUXÖSOPHAGITIS

4.1. Katamnestische Untersuchung von Patienten mit Refluxösophagitis.

Über den Verlauf der Ösophagitis ist noch wenig bekannt. Die hierzu bisher einzige durchgeführte Studie zeigt einen Verlauf in Schüben (33). Ebenso ist noch nicht hinreichend geklärt, ob es eine typische Symptomatik der Refluxösophagitis gibt und sich die verschiedenen Stadien an ihren Symptomen unterscheiden lassen. Die Angabe, daß epigastrische Schmerzen ein Leitsymptom der Refluxösophagitis darstellen (33), wird durch klinische Erfahrungen eher in Frage gestellt. Kontrovers ist auch, ob bestimmte Lebensgewohnheiten Einfluß auf die Erkrankungen nehmen. Hierbei wird von einigen Autoren besonders dem Alkoholgenuß eine besondere Bedeutung zugeschrieben (103, 110), die sich jedoch in anderen Untersuchungen nicht bestätigen ließ (198). Deshalb sollen mit Hilfe einer katamnestischen Untersuchung folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Welche Beschwerden werden besonders häufig angegeben? Welches ist das Leitsymptom?
- 2) Unterscheiden sich die verschiedenen Grade der Ösophagitis in ihrem Beschwerdebild?
- 3) Wie verläuft die Erkrankung?
- 4) Haben Patienten mit Refluxösophagitis, insbesondere mit einem Endobrachyösophagus, einen gesteigerten Alkoholkonsum bzw. Zigarettenverbrauch?

Patienten und Methodik

165 Patienten (115 Männer und 50 Frauen) bei denen in der Zeit vom 1.1.1975 bis 31.3.1980 endoskopisch und/oder histologisch eine Refluxösophagitis diagnostiziert worden war, wurden angeschrieben und zu

einer Verlaufsuntersuchung in die Klinik gebeten. Hierbei sollte neben einer eingehenden katamnästischen Befragung eine endoskopische Untersuchung der Speiseröhre erfolgen.

Die Patienten wurden nach einem standardisierten Protokoll befragt; die angegebenen Beschwerden wurden in leichte (1), mittelgradige (2) und starke (3) unterschieden (Abb. 20).

Gastroösophageale Refluxkrankheit

Name _____ Eintrittsdatum _____

Patienten-Nr. Alter Geschlecht ☐ M ☐ F

Gewicht kg Grösse cm Alkohol _____

Nikotin _____ Zigaretten pro Tag _____

Erkrankungen im oberen GI ☐ nein ☐ ja _____

Operationen im oberen GI ☐ nein ☐ ja _____

Diabetes ☐ ja ☐ nein

andere Erkrankungen ☐ nein ☐ ja _____

Dauer der Refluxerkrankung Jahre

Vorbehandlung ☐ keine ☐ andere Medikamente

☐ Antazida ☐ Operationen

Beschwerden	z. Zt. der Diagnose	jetzt
Brennen		
im Brustbereich Schmerz		
Engegefühl		
Bauchschmerzen		
links		
Mitte		
rechts		
Schluckschmerzen		
Schluckbeschwerden		
Brennen im Rachen		
Auftossen von: Luft		
Flüssigkeit		
Nahrungsreste		
Erbrechen		
Übelkeit		
Sonstiges		

Schweregrad der Symptome: keine = Feld freilassen, leichte = 1, mittel = 2, stark = 3

Abb. 20: Anamneseprotokoll der katamnästischen Studie.

Zusätzlich sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Sind die Beschwerden ständig oder nur manchmal spürbar?
2. Werden die Beschwerden ausgelöst oder verstärkt durch Bücken, Liegen, Anstrengung, Stress, Essen, heiße Getränke, Alkohol, Nikotin?

Für die Auswertung wurden die Patienten entsprechend ihrem aktuellen Ösophagitis-Stadium in drei Gruppen unterschieden:

1. Patienten mit Ösophagitis-Stadium Ia = histologische Ösophagitis,
2. Patienten mit Ösophagitis Grad 1 und 2 = leichte Ösophagitis,
3. Patienten mit Ösophagitis Grad 3 und 4 = schwere Ösophagitis.

Histologisch galt eine Ösophagitis als gegeben, wenn sich in einer Biopsie 2 cm oberhalb der Epithelumschlagslinie Granulozyten nachweisen ließen (188). Die Ösophagoskopie erfolgte in allen Fällen mit dem pädiatrischen Instrument Gif P2 (s. Kapitel 4.2.)

(Stadieneinteilung der Ösophagitis n. 185, s.S. 106)
Ergebnisse

Zur Nachuntersuchung kamen 56 Patienten, 42 Männer, 14 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von $51,6 \pm 14,2$ Jahre (SD). Wie auch im Gesamtkollektiv waren die Männer signifikant häufiger vertreten als die Frauen. Die endoskopisch-histologische Untersuchung zeigte, daß bei 17 Patienten allein eine histologische Ösophagitis, bei 11 Patienten eine Ösophagitis Stadium I, bei 3 Patienten eine Ösophagitis Stadium II, bei 2 Patienten eine Ösophagitis Stadium III und bei 23 Patienten eine Ösophagitis Stadium IV vorlag. Es findet sich demnach eine niedrige Repräsentanz der Schweregrade II und III. Auffallend ist, daß Patienten mit histologischer bzw. leichter Ösophagitis im Durchschnitt signi-

fikant jünger sind als Patienten mit schwerer Ösophagitis (Tab. 7).

Gesamtkollektiv					Nachuntersuchte Patienten				
Ösophagitis-Stadium	Pat. Zahl	%	♂	♀	Pat. Zahl	%	♂	♀	Alter
I a	44	26,7	31	19	17	30,4	12	5	47,4 ± 13,3 *
I	38	23,0	28	10	11	19,6	13	1	46,6 ± 9,7 *
II	16	9,7	9	2	3	5,4			
III	5	3,0	4	3	2	3,6	17	8	58,5 ± 17,0 *
IV	62	37,6	43	16	23	41,0			
Alle	165	100,0	115	50	56	100,0	42	14	51,6 ± 14,2

Tab. 7: Geschlechts- und Altersverteilung des Gesamtkollektivs und der nachuntersuchten Patienten, bezogen auf die Ösophagitisgrade.

*) signifikanter Altersunterschied zwischen Pat. mit Grad Ia, bzw. Grad I u. II und Grad III u. IV ($p < 0,05$)

Symptome

Die Beschwerden der Patienten wurden getrennt für die Gruppen mit histologischer Ösophagitis, Ösophagitis Stadium I und II und Ösophagitis Stadium III und IV ausgewertet. Nicht berücksichtigt wurden die Patienten, bei denen weitere Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes wie Erosionen bzw. Ulcera des Magens und Duodenums sowie eine Achalasie der Speiseröhre vorlagen. Zur Auswertung standen insgesamt 45 Patienten zur Verfügung, davon 14 mit histologischer Ösophagitis, 12 Patienten mit leichter Ösophagitis und 19 Patienten mit schwerer Ösophagitis. Tabelle 8 zeigt die prozentuale Häufigkeit der angegebenen Beschwerden in den jeweiligen Gruppen. Für die Gesamtheit der untersuchten Patienten sind die Beschwerden der Häufigkeit nach geordnet. In allen Gruppen steht Brennen im Brustbereich an erster Stelle. Bezüglich weiterer Symptome unterscheiden sich die einzelnen Gruppen nur wenig.

Beschwerden %	Alle (45)	Stad. Ia (14)	Stad. I-II (12)	Stad. III-IV (19)
Brennen im Brustbereich	73	71	83	68
Aufstossen von Luft	62	50	67	68
Aufstossen von Flüssigkeit	53	57	75	37
Schluckbeschwerden	49	43	25	68
Schmerzen im Brustbereich	47	57	58	32
Aufstossen von Nahrungsresten	38	36	67	21
Schluckschmerzen	33	29	25	42
Bauchschmerzen (Mitte)	31	29	67	11
Übelkeit	24	29	33	16
Erbrechen	22	21	42	11
Brennen im Rachen	20	36	25	5
Engegefühl im Brustbereich	13	21	25	-
Bauchschmerzen (links)	13	14	33	-
Bauchschmerzen (rechts)	11	14	25	-

Tab. 8: Häufigkeit der Symptome, bezogen auf die Anzahl der Patienten in den 3 Ösophagitisgruppen(%).

In Tabelle 9 sind die Absolutzahlen der jeweils betroffenen Patienten angegeben. Danach haben Patienten mit Ösophagitis Grad III und IV signifikant häufiger Schluckbeschwerden als Patienten mit Ösophagitis Grad Ia bis II ($\chi^2 = 5,0207$, $p < 0,05$). Brennen im Rachen hingegen findet sich deutlich häufiger in den ersten beiden Gruppen als bei Patienten mit schwerer Ösophagitis ($\chi^2 = 4,4636$, $p < 0,05$).

Ösoph. Stad.	Patienten	Brustbereich						Oberbauch- Schmerzen			Aufstossen von				
		Brennen	Schmerz	Engegefühl	Schluckschmerz	Schluckbeschwerd.	Brennen i. Rachen	links	Mitte	rechts	Luft	Flüssigkeit	Nahrungsreste	Erbrechen	Übelkeit
Ia	14	10	8	3	4	6*	5*	2	4	2	7	8	5	3	4
I+II	12	10	7	3	3	3*	3*	4	8	3	8	9	8	5	4
III+IV	19	13	6	-	8	13*	1*	-	2	-	13	7	4	2	3
Alle	45	33	21	6	15	22	9	6	14	5	28	24	17	10	11

Tab. 9: Anzahl der Patienten mit verschiedenen Symptomen der Refluxösophagitis.

*) signifikante Unterschiede zwischen den Pat. in den Gruppen Ia, I u. II und III u. IV ($p < 0,05$).

Das von Patienten mit Ösophagitis Stadium I bis II am intensivsten empfundene Symptom - hierbei handelt es sich um das Leitsymptom - ist Sodbrennen. Patienten mit histologischer Ösophagitis und mit schwerer Ösophagitis klagen jedoch besonders ausgeprägt über Luftaufstoßen (Tab. 10)

Ösoph. Stad.	Patienten	Brustbereich						Oberbauch- schmerz			Aufstossen von				
		Brennen	Schmerz	Engegefühl	Schluckschmerzen	Schluckbeschwerd.	Brennen i. Rachen	Links	Mitte	Rechts	Luft	Flüssigkeit	Nahrungsresten	Erbrechen	Übelkeit
I a	14	100	79	36	57	79	64	29	64	29	107*	86	43	29	43
I - II	12	166*	117	42	25	25	58	58	83	58	108	117	108	67	58
III-IV	19	89	37	0	63	89	5	0	5	0	100*	42	21	11	11

Tab. 10: Durchschnittliche Intensität der Symptome.
Die Zahlen entsprechen jeweils der Summe der Schweregrade der Symptome, dividiert durch die Patientenanzahl x 100.

- *) = Leitsymptom
0 = keine Beschwerden
1 = leichte Beschwerden
2 = mittelstarke Beschwerden
3 = starke Beschwerden

Ausgelöst werden die Beschwerden in allen Gruppen sehr häufig durch Essen (Tab. 11). Dabei werden als besonders unverträgliche Nahrungsmittel Fleisch, Brot (insbesondere Schwarzbrot), Obst (vor allem Äpfel) und fettreiche, scharfe, heiße und saure Speisen angegeben.

Auslösung der Beschwerden durch	Alle (45)	Stad. Ia (14)	Stad. I-II (12)	Stad. III-IV (19)
Essen	53	57	67	42
Getränke	36	29	33	21
Alkohol	36	29	42	37
Streß	29	57	25	11
Bücken	24	21	42	16
Liegen	20	21	17	21
Anstrengung	20	29	25	11
Nikotin	7	7	17	—

Tab. 11: Häufigste Ursachen für Beschwerden. Angaben in Prozent.

Auffallend ist, daß Patienten mit allein „histologischer Ösophagitis“ signifikant häufiger durch Streß induzierte Beschwerden haben als Patienten mit makroskopischer Ösophagitis (Tab. 12).

Ösophagus- Stad.	Patienten	Auslösen der Beschwerden							
		durch							
		Bücken	Liegen	Anstrengung	Stress	Essen	Getränke	Alkohol	Nikotin
I a	14	3	3	4	8*	8	4	4	1
I u. II	12	5	2	3	3*	8	4	5	2
III u. IV	19	3	4	2	2*	8	4	7	-
alle	45	11	9	9	13	24	12	16	3

Tab. 12: Anzahl der Patienten mit Beschwerden durch verschiedene Ursachen.

Der Beschwerdeindex zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ist in Tabelle 13 aufgeführt. Danach haben Patienten mit endoskopisch schwerer Ösophagitis deutlich weniger Beschwerden als Patienten mit histologischer und leichter Ösophagitis ($p < 0,05$).

Ösophagitis-Stad.	Anzahl d. Patienten	Beschwerdeindex
I a	14	$7,7 \pm 5,6$
I u. II	12	$10,9 \pm 8,4$
III u. IV	19	$5,3 \pm 2,8$

Tab. 13: Beschwerdeindex. Patienten mit schwerer Ösophagitis haben signifikant weniger Beschwerden als Patienten mit histologischer und leichter Ösophagitis.

*) $p < 0,05$

Nach den Angaben von 33 Patienten werden die Beschwerden in der überwiegenden Mehrzahl nur manchmal empfunden; etwa ein Drittel der Patienten jedoch klagt über ständige Beschwerden (Tab.14)

Ösophagitis- Stad.	Anzahl d. Patienten	manchmal ständig Beschwerden	
I a	13	8 (61%)	5 (39%)
I u. II	10	7 (70%)	3 (30%)
III u. IV	10	8 (80%)	2 (20%)
Alle	33	23 (70%)	10 (30%)

Tab. 14: Zeitlicher Verlauf der Beschwerden

Tabelle 15 zeigt die Änderung der Symptomatik in Bezug zum geänderten Ösophagitis-Stadium. Die endoskopische Verlaufsuntersuchung hatte bei 23 Patienten ein gegenüber der Erstdiagnose anderes Ösophagitisstadium ergeben. Davon hatten sich 15 Patienten verbessert und 8 Patienten verschlechtert.

Ösophagitis- Stad.	Patienten	Symptome		
		gleich	besser	schlechter
gleich	22	7	11	4
besser	15	2	10	3
schlechter	8	12	4	3

Tab. 15: Änderung der Symptomatik, bezogen auf den Ösophagitisgrad.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Art und Umfang der Medikamenteneinnahme. Das Ausmaß der Verbesserung bzw. Verschlechterung des Ösophagitis-Grades wird aus Tabelle 16 ersichtlich. So wechselten von 15 Patienten mit Verbesserung des Stadiums 7 von einer erosiven zu einer „histologischen Ösophagitis“. 2 Patienten mit „histologischer Ösophagitis“ heilten vollkommen aus. Auch ein Patient mit erosiver Ösophagitis und ^{aufgebauter} peptischer Stenose (Ösophagitis Stadium IV) zeigte bei der Nachuntersuchung einen unauffälligen Schleimhautbefund.

Von den acht Patienten, die eine Verschlechterung des Befundes aufwiesen, wechselten drei von einer histologischen zu einer erosiven Ösophagitis; bei 5 Patienten nahm das Ausmaß der erosiven Entzündung zu.

Besser		Schlechter	
a	b	a	b
I a → o.B.		I a → I	
I a → o.B.		I a → I	
I → o.B.		I a → I	
I → I a		I → II	
I → I a		I → II	
I → I a		I → IV	
II → I a		II → III	
II → I a		III → IV	
II → I			
II → I			
IV → o.B.			
IV → I a			
IV → I a			
IV → I			
IV → III			

Tab. 16: Änderung des Ösophagitisgrades bei insgesamt 23 Patienten. a = Zeitpunkt der Erstdiagnose, b = Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Unverändert blieb das Ösophagitisstadium bei 32 Patienten. Damit besteht statistisch signifikant eine Neigung der Refluxösophagitis stationär zu bleiben ($\chi^2=13,8616$, $p < 0,001$).

Alkohol und Nikotinkonsum

Bei 44 Patienten wurde der Alkohol- und Nikotinkonsum erfragt. Zur quantitativen Auswertung wurde der tägliche Alkoholkonsum der Patienten in weniger als 20 g, zwischen 20 - 50 g und mehr als 50 g unterschieden und der jeweiligen Menge eine Zahl zwischen 1 - 3 zugeordnet. In gleicher Weise wurde der Nikotinverbrauch differenziert (1 - 5 Zigaretten/die, 5 - 15 Zigaretten/die, mehr als 15 Zigaretten/die). Die Patienten selbst wurden in solche mit und ohne Endobrachyösophagus unterschieden. In Tabelle 17 sind die Patienten und ihre tägliche Alkoholmengen aufgeführt. Danach trinken Patienten mit Endobrachyösophagus nicht mehr als andere Patienten mit Refluxösophagitis. Das gilt auch für den Nikotinverbrauch.

Patienten	Anzahl	Alkoholkonsum			
		0	1	2	3
ohne Barrett-S.	33	6 (18%)	18 (55%)	5 (15%)	4 (12%)
mit Barrett-S.	11	3 (28%)	4 (36%)	4 (36%)	0 -
alle	44	9 (20%)	22 (50%)	9 (20%)	4 (10%)

Tab. 17: Täglicher Alkoholkonsum von Patienten mit und ohne Endobrachyösophagus.

1 = weniger als 20 g Alkohol/die
2 = 20 - 50 g Alkohol/die
3 = mehr als 50 g Alkohol/die

Diskussion

Männer erkranken signifikant häufiger an einer Reflux-Ösophagitis als Frauen. Dies wird bei der Geschlechtsverteilung des ursprünglich untersuchten Gesamtkollektivs, aber auch bei den nachuntersuchten Patienten deutlich. Entgegen anderen Studien (160, 196) trifft dies auch für die Refluxkrankheit ohne ^{endoskopisch} sichtbare Entzündung der Schleimhaut zu. Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten von 51 Jahren stimmt mit den Angaben von Bucher et al. (32) überein. Auffallend ist jedoch, daß Patienten mit schwerer Refluxösophagitis erheblich älter sind als solche mit nur leichter Entzündung der Speiseröhre. Da die Dauer der Beschwerden für die einzelnen Ösophagitis-Grade nicht verschieden ist (32, 33), begünstigt möglicherweise das Alter die Entwicklung einer schweren Ösophagitis.

Häufigstes Symptom der untersuchten Patienten ist Sodbrennen. Es ist auch das Leitsymptom der Patienten mit erosiver Ösophagitis Grad I - II. Überraschenderweise stellt jedoch vermehrtes Luftaufstoßen das Leitsymptom sowohl der Patienten ohne sichtbare Ösophagitis als auch derjenigen mit schwerer Ösophagitis dar. Prinzipiell dürften beide Leitsymptome eine Entsprechung in der von Blum getroffenen Unterscheidung zwischen dem Tagrülpsen- und dem Nachtbrennersyndrom haben (147). Sodbrennen wird in den frühen Morgenstunden besonders häufig und intensiv empfunden, weil Säure in der Nacht bei flacher Rückenlage und weitgehend fehlender Ösophagusmotorik länger in der Speiseröhre verbleiben kann (130). Die Ursache des Leitsymptoms Luftaufstoßen, über das zwei sehr unterschiedliche Gruppen von Patienten klagen, ist noch unklar. Möglich ist, daß Patienten mit schwerer Ösophagitis und Passagebehinderung bei der Nahrungsaufnahme versuchen, mit zusätzlich geschluckter Luft den Nahrungsbolus durch die Speiseröhre zu drücken. Dieses Verhalten ist zum Beispiel von Achalasiepatienten bekannt. Eine weitere Ursache könnten Motilitätsstörungen tiefer gelegener Abschnitte des Gastro-

intestinaltraktes sein, so daß geschluckte Luft nicht hinreichend schnell abtransportiert und dann eruktiert wird. So fand sich bei Patienten mit einer Refluxkrankheit der Speiseröhre signifikant seltener ein interdigestiver myoelektrischer Komplex im Bereich von Ösophagus und Magen. Statt der zu erwartenden etwa 49 interdigestiven Komplexe wurden nur 20 registriert (134). Es ist möglich, daß diese Motilitätsstörung am Anfang der Refluxkrankheit steht. Mit der Luft wird auch Säure eruktiert; schließlich kommt es mit Ausbildung der erosiven Ösophagitis zu dem dominierend empfundenen Sodbrennen. Diese Vorstellungen sind jedoch noch spekulativ und müssen durch weitere Untersuchungen bekräftigt werden.

Ausgelöst werden die Beschwerden bei Patienten mit histologischer Ösophagitis vor allem durch Belastungssituationen. Hierin besteht eine differentialdiagnostische Schwierigkeit gegenüber den funktionellen Oberbauchbeschwerden.

Weiterhin unterscheiden sich Patienten mit leichter und schwerer Refluxösophagitis in den Symptomen Brennen im Rachen und Dysphagie. Mit Entwicklung einer peptischen Stenose wird offenbar der saure Reflux in die Speiseröhre gebremst; dafür kommt es zunehmend zur Dysphagie. Dies erklärt auch, warum Patienten mit schwerer Ösophagitis insgesamt über geringere Beschwerden klagen, als Patienten mit leichter Ösophagitis. Die Bougierung einer peptischen Stenose führt dann häufig ebenfalls zu heftigem retrosternalem Brennen, wenn nicht zugleich eine intensive Antirefluxtherapie durchgeführt wird.

Wichtig ist, daß die Intensität der Beschwerden nicht mit dem endoskopisch festgestellten Schweregrad übereinstimmt. In der Mehrzahl werden von den Patienten aller Ösophagitis-Grade Beschwerden nur manchmal empfunden. Hierin unterscheiden sich - entgegen den Ergeb-

nissen von Bucher - Patienten mit Refluxkrankheit nicht von denen mit erosiver Ösophagitis.

Endoskopisch bleibt jedoch die Ösophagitis eher stationär, so daß die Symptome kein verlässlicher Parameter für eine Verbesserung oder Verschlechterung der Schleimhautentzündung sind.

Experimentelle (103, 110, 203) und klinische Befunde (137) sprechen dafür, daß Alkohol- und Nikotinkonsum einen ungünstigen Einfluß auf die Refluxösophagitis haben. Dies ließ sich jedoch durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigen. Insbesondere wiesen Patienten mit Endobrachyösophagus keinen vermehrten Alkoholkonsum auf. Die Hypothese, daß Alkoholabusus die Entwicklung eines Endobrachyösophagus fördere, konnte demnach mit dieser Studie nicht belegt werden.

Die Ergebnisse der Untersuchung ermöglichen eine grobe Unterscheidung der Patienten mit verschiedenen Ösophagitisgraden an Hand ihrer anamnestischen Angaben (Tab. 18).

	Stad. Ia	Stad. I-II	Stad. III-IV
Alter	47 J.	46 J.	58 J.
Geschlecht	♂ > ♀	♂ > ♀	♂ > ♀
Häufigstes Symptom	Sodbrennen	Sodbrennen	Sodbrennen
Leitsymptom	Luftaufstossen	Sodbrennen	Luftaufstossen
Verantwortlich f. Beschwerden	Essen, Stress	Essen	Essen
Intensität d. Beschwerden	++	++	+
Verlauf d. Beschwerden	schubweise	schubweise	schubweise

Tab. 18: Differentialdiagnostische Zuordnung der Patienten mit verschiedenen Ösophagitis-Graden.

4.2. Funktionsdiagnostische Untersuchungen

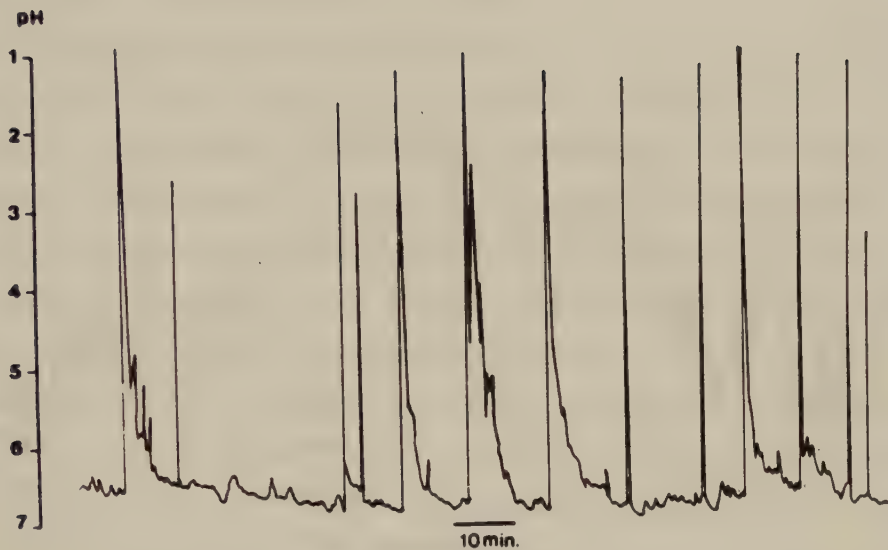
Funktionsdiagnostische Untersuchungen lassen sich in qualitative und quantitative Verfahren unterscheiden. Wesentliche Bedeutung haben nur die quantitativen Untersuchungsverfahren, die direkt oder indirekt ein Maß für die Verschlusskraft des UÖS oder die Selbstreinigungsfähigkeit der Speiseröhre darstellen. Es sind dies vor allem die Ösophagusmanometrie (Kapitel 3.1.) und die Langzeit-pH-Metrie (Tab. 19).

Verfahren	Verschlußkraft des UÖS	Clearancefunktion des tubulärer Oesophagus
Direkt	Manometrie -	Säureclearance Langzeit-pH-Metrie
Indirekt	Refluxprovokationstest Säurerefluxtest Langzeit-pH-Metrie	Manometrie - -

Tab. 19: Direkte und indirekte Untersuchungsverfahren als Maß für die Verschlußkraft des UÖS und die Selbstreinigungskraft der tubulären Speiseröhre.

4.2.1. Bedeutung und Probleme der Langzeit-pH-Metrie
Die intraösophageale pH-Metrie gilt als die sicherste und genaueste Methode zum Nachweis gastroösophagealen Refluxes. Mit ihrer Hilfe lassen sich folgende Fragen beantworten:

- a) Wie tief und wie häufig ist der pH-Abfall in der Speiseröhre durch Reflux von Magensäure? Aus dem Ergebnis ist indirekt auf die Verschlußkraft des UÖS zu schließen (Abb. 21).



F. F., ♂ 28.1.37

Abb. 21: Pathologische Langzeit-pH-Metrie. Häufiger Abfall des pH-Wertes in der Speiseröhre bis auf pH 1, jedoch rasche Rückkehr zum Normalwert als Ausdruck einer guten Selbstreinigungsfähigkeit der Speiseröhre.

- b) Wie lange dauert der pH-Abfall in der Speiseröhre? Hieraus ergibt sich ein direkter Hinweis auf die Selbstreinigungsfähigkeit des Ösophagus (Abb. 22).



Abb. 22: Pathologische Langzeit-pH-Metrie. Schlechte Selbstreinigungsfunktion der Speiseröhre; pH-Wert in der Speiseröhre über 75 min unterhalb pH 3.

Die apparativen Voraussetzungen sind gering. Es werden lediglich eine pH-Magenelektrode, ein pH-Meter und ein Schreibgerät mit einem langsamen Vorschub benötigt. das pH-Meter sollte aus Sicherheitsgründen mit einer Batterie betrieben werden oder durch einen Trenn-Transformator von dem üblichen Stromnetz getrennt sein. die pH-Sonde wird 5 cm oberhalb des UÖS positioniert und dort für etwa 12 Stunden belassen. Da die meisten Patienten mit gastroösophagealem Reflux die stärksten Beschwerden in der Nacht verspüren, sollte die Messung immer den

Zeitraum von 20 Uhr abends bis 8 Uhr morgens erfassen. Im Schlaf ist die peristaltische Aktivität der Speiseröhre herabgesetzt und die Schwerkraft weitgehend aufgehoben, so daß Refluxmaterial länger in der Speiseröhre verbleiben und pathogen wirksam sein kann (130). Weiterhin unterscheidet die Untersuchung im Liegen besonders empfindlich pathologischen von physiologisch vorkommendem Reflux, der vor allem in aufrechter Position beobachtet wird (56). In dieser Position ist der Druckgradient zwischen Magen und Speiseröhre besonders groß.

Die Normalwerte hängen von der Durchführung des Tests ab. Nach Dodds sollte die Gesamtrefluxzeit nicht mehr als 30 Minuten betragen; das sind, bezogen auf eine 12-stündige Registrierungszeit, etwa 5 % (63). Dabei sollten nicht mehr als 10 nächtliche Refluxereignisse gemessen werden (63), wobei als Grenzwert für die Clearancefunktion eine Refluxdauer pro Ereignis von etwa 3 Minuten gilt (161, 222). Mit pH 4 als Grenzwert ist eine gute Trennschärfe zu Normalprobanden gegeben, bei denen nur in bis zu 2,4 % der Fälle ebenfalls Werte unter pH 4 registriert werden können (161). Wenn pH 5 als Grenze gilt (204), werden damit bereits 37.7 % der gesunden Probanden erfaßt (222).

Ein Nachteil der Methode ist, daß nur saurer Reflux gemessen wird, andere mögliche schädigende Agentien, wie z.B. Gallensäuren, jedoch nicht zum Nachweis gelangen. Noch nicht gesichert ist, ob auch alkalische Phasen ($\text{pH} > 7$) pathophysiologische und klinische Bedeutung haben. Erste Befunde deuten darauf hin (161). Weitere Nachteile sind die nicht unerhebliche Belästigung des Patienten, der für 12 oder gar 24 Stunden eine intraösophageal liegende Sonde tolerieren muß und organisatorische Probleme, da die Untersuchung eine kurzfristige stationäre Aufnahme notwendig macht. Aus diesem Grunde gibt es Bestrebungen, durch tragbare Bandaufzeichnungsgeräte den Aufenthaltsort des Patienten während der Messung möglichst freizügig zu gestalten.

ten (226).

4.2.1.1. Prognostische Aussagekraft von Langzeit-pH-Metrie und Ösophagusmanometrie bei Patienten mit Refluxösophagitis.

Ösophagusmanometrie und Langzeit-pH-Metrie haben bei der Diagnostik der Refluxösophagitis wichtige Aufgaben. Beide Untersuchungen ermöglichen jedoch offenbar keine Aussage über den Schweregrad der Erkrankung (33).

Nicht untersucht ist bisher, ob sich mit Hilfe funktionsdiagnostischer Untersuchungen eine Prognose über den Verlauf der Erkrankung stellen läßt. Denkbar ist, daß Patienten mit eingeschränkter Motilität der Speiseröhre einen schwereren Verlauf der Erkrankung aufweisen und bei ihnen häufiger und länger saurer gastroösophagealer Reflux nachweisbar ist als bei Patienten mit normaler Motorik.

Patienten und Methodik

Zur Klärung dieser Frage wurde von 45 Patienten, die sich einer Verlaufsuntersuchung ihrer Refluxösophagitis unterzogen (Kapitel 4.1.) die Ösophagusmanometrie der Erstuntersuchung bezüglich Ruhedruck des UÖS, Kontraktionsamplituden, Kontraktionsdauer und Fortleitungsgeschwindigkeit der Kontraktionen quantitativ ausgewertet. Die Werte wurden den aktuell erfaßten Ösophagitisstadien Ia, I - II, III - IV zugeordnet. Bei 17 Patienten waren eine Ösophagusmanometrie und eine Langzeit-pH-Metrie durchgeführt worden. Bei jedem dieser Patienten wurden die pH-metrisch erfaßten Refluxphasen als Refluxzeit in % errechnet (= Summe der Refluxphasen in Bezug zur Registrierungszeit). Mit Hilfe manometrischer Kriterien wurden jeweils zwei Gruppen von Patienten gebildet (Druck UÖS: 1. 0-10 mmHg, 2. 10-20 mmHg; Kontraktionsamplituden: 1. 0-20 mmHg,

2. > 20 mmHg) und in diesen Gruppen die Refluxzeiten als Mittelwerte $\pm$ SD bestimmt. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen wurden mit Hilfe des t-Testes für ungepaarte Werte auf signifikante Unterschiede geprüft.

Ergebnisse

Von insgesamt 45 im Verlauf untersuchten Patienten standen die bei der Erstuntersuchung angefertigten Manometrie-Registrierungen zur Verfügung. Bei jeweils 10 Patienten bestand eine nicht-erosive bzw. Ösophagitis Stadium I und II; bei 25 Patienten lag eine Ösophagitis Stadium III und IV vor. Keine der Patientengruppen unterschied sich in den manometrisch bestimmten Parametern (Tab. 20).

Ösoph.- Stadium	Anzahl der Patienten	Pr UÖS mm Hg	Kontraktions- amplitude mm Hg	Kontraktions- dauer mm Hg	Fortleitungs- geschwindigkeit cm/sec
I a	10	$12,4 \pm 9,5$	$40,4 \pm 23,9$	$3,9 \pm 1,3$	$3,7 \pm 1,1$
II	10	$10,4 \pm 2,6$	$37,0 \pm 17,4$	$3,3 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,94$
III IV	25	$11,2 \pm 5,3$	$31,9 \pm 17,6$	$3,7 \pm 1,2$	$3,6 \pm 1,2$
alle	45	$11,3 \pm 5,9$	$35,0 \pm 19,0$	$3,6 \pm 1,1$	$3,7 \pm 1,1$

Tab. 20: Ruhedruck des UÖS, Kontraktionsamplituden, Kontraktionsdauer und Fortleitgeschwindigkeit unterscheiden sich in den verschiedenen Ösophagitis-Stadien nicht.

So waren die Mittelwerte für Sphinkterruhedruck, Kontraktionsamplituden, Kontraktionsdauer und Fortleitungsgeschwindigkeit identisch für die Patienten mit histologischer und schwerer erosiver Ösophagitis. Weiterhin bestand keine Beziehung zwischen Sphinkterruhedruck bzw. Höhe der Kontraktionsamplituden und der Refluxzeit (Tab. 21, 22).

Anzahl der Patienten	Pr UÖS	Refluxzeit	
	mm Hg	%	
11	0 - 10	11,3 ± 14	] N.S.
6	10 - 20	5,7 ± 9,1	

Tab. 21: Patienten mit niedrigem Ruhedruck des UÖS (0-10) und normalem Ruhedruck (10-20) unterscheiden sich nicht in der pH-metrisch gemessenen Refluxzeit.

Anzahl der Patienten	Kontraktions- amplitude mm Hg	Refluxzeit %	
7	0 - 20	11,8 ± 18,1	] N.S.
10	20	7,5 ± 7,2	

Tab. 22: Patienten mit niedrigen Kontraktionsamplituden (0-20 mmHg) und normalen Kontraktionsamplituden unterscheiden sich nicht in der pH-metrisch gemessenen Refluxzeit.

Patienten mit niedrigem Sphinkterruhedruck und schwachen Kontraktionsamplituden wiesen im Durchschnitt die gleiche Refluxzeit auf wie die Patienten mit den entsprechenden höheren Werten.

Diskussion

Nach den vorliegenden Ergebnissen läßt die Ösophagusmanometrie keine prognostische Aussage über die zukünftige Ausprägung der Refluxösophagitis zu. So wiesen Patienten mit schwerer und leichter Ösophagitis bei der Erstuntersuchung vergleichbare manometrische Werte für den Ruhedruck des UÖS, die Höhe der Kontraktionsamplituden und die Fortleitgeschwindigkeit der Kontraktionen auf. Damit entwickelt sich die

Ösophagitis offenbar nicht in unmittelbarer Abhängigkeit von dem Ausmaß der Motilitätsstörung der Speiseröhre. Dies kann jedoch im Einzelfall anders sein; dafür sind Patienten mit primären Motilitätsstörungen der Speiseröhre ein Beispiel (Kapitel 3.4.). Die manometrische Untersuchung erlaubt auch keine Prognose über das zu erwartende Ergebnis der Langzeit-pH-Metrie wie Tabellen 21 und 22 zeigen (66). Somit sollten beide Untersuchungsverfahren als sich ergänzend angesehen werden; erst in der Zusammenschau ihrer Befunde läßt sich bei entsprechender klinischer Fragestellung eine hinreichende Aussage ermöglichen.

4.2.2. Manometrie bei Refluxösophagitis nach Gastrektomie.

Operative Eingriffe im Bereich des gastroösophagealen Sphinkters können dessen Verschlufunktion schädigen oder aufheben. Die Folge davon ist häufig ein Rückfluß von Magen- und Dünndarminhalt in die Speiseröhre. Bei der totalen Gastrektomie wird meistens der UÖS teilweise oder vollständig entfernt (90). Eine schwere gallige Refluxösophagitis kann dann in der Folge auftreten. Um dieser Gefahr entgegenzuwirken, wurden verschiedene Operationsverfahren entwickelt (191). Strittig ist, ob sie wirklich Reflux in die Speiseröhre verhindern. Deshalb wurde folgenden Fragen nachgegangen:

1. Kommt es nach Gastrektomie und den dabei angewandten Anastomoseverfahren zu Reflux-bedingten Symptomen?
2. Treten nach Entfernung des Magens Störungen der Speiseröhrenmotilität auf und wie sehen diese aus?
3. Korrelieren Ösophagusmotilitätsstörungen und klinische Refluxzeichen miteinander?
4. Unterscheidet sich das Ausmaß von Refluxsymptomen und von manometrisch nachweisbaren Motilitätsstörungen bei den einzelnen Operationsverfahren?

Patienten und Methodik

Untersucht wurden 16 Patienten, 10 Männer und 6 Frauen, nach Gastrektomie. Das durchschnittliche Lebensalter betrug 60 Jahre (37 bis 73 Jahre). Die Indikation zur Operation war in 13 Fällen ein Magenkarzinom, in 2 Fällen ein Magenstumpfkarcinom nach vorausgegangener Billroth II-Operation und in einem Fall ein Zollinger-Ellison-Syndrom.

Operationstechnisch sind folgende fünf Verfahren angewandt worden:

1. Jejunoplicatio. Sie besteht aus einer breiten Verbindung zwischen zu- und abführender Jejunumschlinge, Anastomosierung des dabei entstehenden Hohlraums (Ersatzmagens) mit dem Ösophagus und Umhüllung der Anastomose mit dem freien Knie der Jejunumschlinge (Abb. 23).



Abb. 23

2. Operation nach Longmire und Gütgemann. Sie stellt eine terminoterminal Anastomosierung der ausgeschalteten Jejunumschlinge mit Ösophagus und Duodenum dar (Abb. 24).

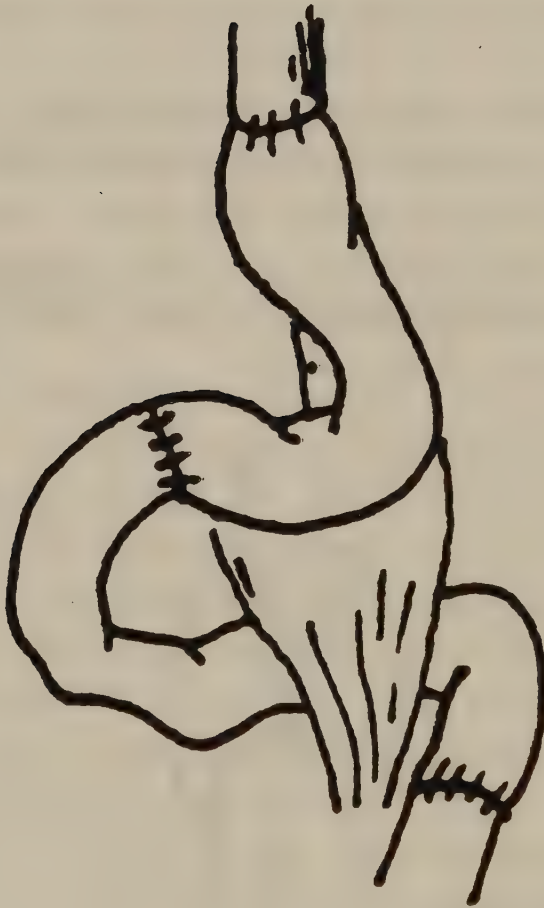


Abb. 24

3. Omega-Anastomose. Hierunter wird eine termino-laterale Ösophagojejunostomie mit Braunscher Enteroanastomose verstanden (Abb. 25)



Abb. 25

4. Operation nach Tomoda. Es handelt sich um eine terminolaterale Ösophagojejunostomie mit Duodenojejunostomie, Enteroanastomose und Einengung von zu- und abführender Schlinge (Abb. 26)



Abb. 26

5. Roux-y-Anastomose. Sie besteht aus einer termino-terminalen Ösophagojejunostomie mit y-förmiger Enterostomie (Abb. 27).



Abb. 27

Die Anzahl der Patienten, die auf die einzelnen Operationsmethoden entfielen, ist in Tabelle 23 aufgeführt. Das Intervall zwischen der Operation und dem Zeitpunkt der Untersuchung betrug 2 bis 67 Monate (im Mittel 13 Monate). Dabei wiesen die Patienten mit einer Jejunoplicatio durchschnittlich die kürzesten, diejenigen mit einer Anastomose nach Longmire und Gütgemann die längsten Intervalle auf.

Patient Nr.	Operations- verfahren	Intervall : Operation - Untersuchung
1	Jejunoplicatio	4 Monate
2		5
3		4
4		2
5	Longmire- Gütgemann	67
6		27
7		23
8		31
9	Omega- Anastomose	5
10		13
11		30
12	Op. nach Tomoda	31
13		31
14		41
15	Roux-Y- Anastomose	22
16		30

Tab. 23: Intervalle zwischen Operation und Untersuchung für die verschiedenen Operationsverfahren.

Die Ösophagusmanometrie, die anlässlich einer klinisch-endoskopischen Verlaufskontrolle durchgeführt wurde, erfolgte in typischer Weise. Es wurden folgende Parameter registriert und ausgewertet:

1. Druckamplitude der unteren Hochdruckzone
2. Schluckabhängige Erschlaffung der unteren Hochdruckzone,
3. Druckamplitude des OÖS,
4. Druckamplitude, Dauer und Fortleitgeschwindigkeit der Kontraktionswellen des tubulären Ösophagus,
5. Anzahl der simultanen Kontraktionen im tubulären Ösophagus.

Die Parameter 3 und 4 wurden getrennt für die distale und proximale Speiseröhre bestimmt. Als Kontrolle dienten 10 männliche und 10 weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren ohne die Symptome einer Refluxösophagitis. Zur statistischen Auswertung wurde der t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Beurteilungskriterien für die morphologischen Veränderungen der Ösophagitis bei der endoskopisch-histologischen Untersuchung waren:

1. Endoskopie:

- | | |
|---------------|--|
| negativ (-) : | unauffällige Schleimhaut
bzw. unspezifische Veränderungen |
| positiv (++): | Epitheldefekte (Erosionen,
Ulcerationen) |

2. Histologie:

- | | |
|--------------------------|---|
| negativ (-) : | unauffällig, bzw. uncharakteristische Veränderungen |
| leichte Entzündung (+): | geringe granulozytäre Infiltration |
| schwere Entzündung (++): | dichte granulozytäre Infil- |

tration, Erosionen, Ulcerationen.

Als Beurteilungskriterien für die klinische Symptomatik der Ösophagitis wurden Vorhandensein und Ausmaß von Sodbrennen und Retrosternalschmerzen gewertet:

negativ (-):	keine Beschwerden bzw. uncharakteristische Beschwerden
leicht (+) :	leichtes, unregelmäßig auftretendes Sodbrennen
schwer (++):	quälender, regelmäßig auftretender Retrosternalschmerz

Ergebnisse

Aus Tabelle 24 ist ersichtlich, daß bei 11 von 14 untersuchten Patienteneine Ösophagitis vorlag. In 5 Fällen fand sich jedoch nur eine leichte Entzündung mit histologisch geringer granulozytärer Infiltration. Sechs weitere Fälle zeigten endoskopisch und histologisch deutlich erosiv-ulceröse Schleimhautläsionen. Bei zwei Patienten war eine Endoskopie nicht möglich. Bezüglich der verschiedenen Operationsverfahren zeigte sich, daß die Interposition nach Longmire und Gütgemann sowie die Jejunoplicatio in der Refluxverhütung Vorteile gegenüber den restlichen Verfahren besaßen.

Die Ösophagusmanometrie ergab folgende Befunde:

1. UÖS:

Bei den Patienten mit Gastrektomie betrug der maximale Ruhedruck des UÖS im Mittel $6,4 \text{ mmHg} \pm 1,26 \text{ (SEM)}$ über Jejunumdruck. Die Kontrollgruppe wies einen durchschnittlichen Wert von $16,4 \text{ mmHg} \pm 1,41 \text{ (SEM)}$ auf. Damit waren die Ruhedrucke in den Hochdruckzonen der beiden Patientengruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

Eine schlucksynchrone Erschlaffung des UÖS ließ

sich nur in drei Fällen nachweisen, bei zwei Patienten war sie fraglich vorhanden.

2. OÖS

Der Ruhedruck des OÖS war in beiden Kollektiven gleich ($42,7 \text{ mmHg} \pm 4,12 \text{ (SEM)}$ bzw. $51,5 \text{ mmHg} \pm 4,75$).

3. Motilität der unteren Speiseröhre:

Kontraktionsamplitude

Im unteren Teil der Speiseröhre der Gastrektomierten war die Höhe der Kontraktionsamplitudensignifikant geringer als im entsprechenden Abschnitt der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). (Abb. 28).

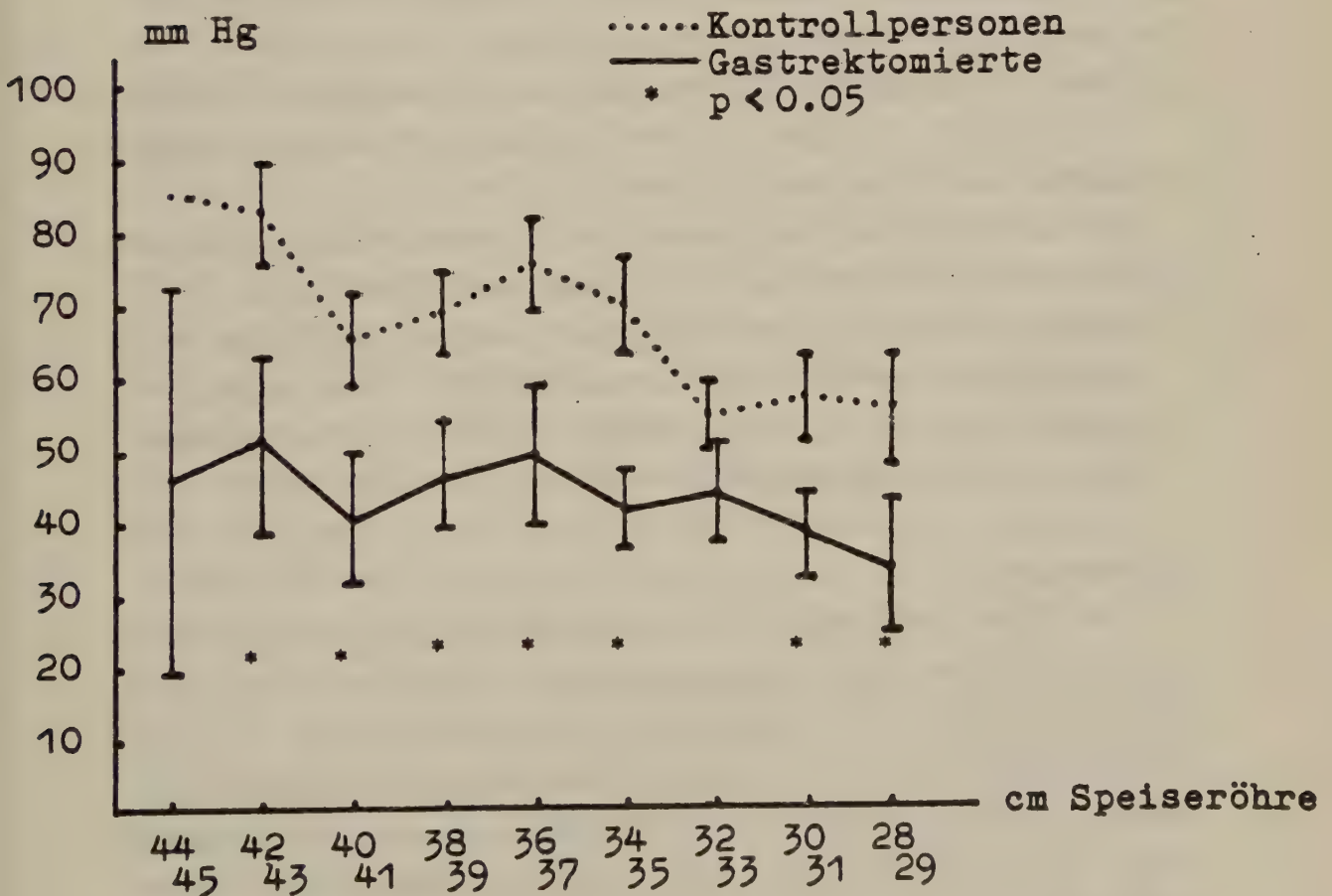


Abb. 28: Kontraktionsamplituden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) im unteren Teil der Speiseröhre bei Gastrektomierten und bei Kontrollpersonen.

Kontraktionsdauer

Die Kontraktionsdauer im unteren Teil des Ösophagus betrug für die Gastrektomiegruppe durchschnittlich 3,5 Sekunden $\pm 0,65$ (SEM) gegenüber 3,4 Sekunden $\pm 0,64$ der Kontrollgruppe. Zwischen beiden Kollektiven ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Fortleitungsgeschwindigkeit

Die Fortleitungsgeschwindigkeit der Kontraktionswellen von kranial nach kaudal war bei den Gastrektomierten im distalen Speiseröhrenabschnitt 3,7 cm/sec $\pm 1,42$, bei dem Kontrollkollektiv lag sie bei 4,0 cm/sec. Es bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

4. Motilität der oberen Speiseröhre

Kontraktionsamplituden, Kontraktionsdauer und Fortleitgeschwindigkeit waren in beiden Gruppen gleich.

5. Simultane Kontraktionen

Beim Vergleich der Anzahl simultaner Kontraktionen zwischen Gastrektomierten und Normalpersonen fand sich kein signifikanter Unterschied. Die Gastrektomierten hatten durchschnittlich einen Anteil von 21% nicht fortgeleiteter Kontraktionen, die Kontrollgruppe wies 17% auf.

Diskussion

In dem hier untersuchten Krankengut von gastrektomierten Patienten konnte manometrisch eine deutliche Verschlussschwäche der terminalen Speiseröhre und eine Motilitätsstörung der distalen Hälfte des Ösophagus gezeigt werden. Zugleich bestand bei 11 der 16 Patienten eine Refluxösophagitis mit zum Teil erheblicher Ausprägung und spezifischer Schmerzsymptomatik.

Manometrisch zeigte sich, daß die mittleren Druckwerte am distalen Ende der Speiseröhre bei den gastrektomierten Patienten mit $6,4 \pm 1,26$ mmHg signifikant niedriger lagen als bei den Kontrollpersonen, die durch-

schnittlich $16,4 \pm 1,41$ mmHg aufwiesen. Die Druckwerte am Speiseröhrenaussgang der Gastrektomierten unterschieden sich auch deutlich von den in der Literatur angegebenen Werten bei Normalpersonen, die bei etwa 15 bis 20 mmHg liegen (38, 45).

Durchschnittswerte des Druckes am Speiseröhrenaussgang sind jedoch - insbesondere auch bei Gastrektomierten - nur bedingt aussagefähig. So kann auch manometrisch innerhalb enger organischer Stenosen eine Hochdruckzone gemessen werden. Nur wenn eine Hochdruckzone auch eine Dynamik erkennen läßt, sich also auf pharmakologische Reize hin ändert oder schlucksynchron erschlaft, ist man berechtigt, von einem Sphinkter zu sprechen. Von den in dieser Studie untersuchten Patienten wiesen nur drei eindeutige und zwei fragliche schluckabhängige Erschlaffungen am Ösophagojejunalen Übergang auf. Bei den restlichen 11 Patienten war eine Dynamik nicht erkennbar; ein Sphinkter ließ sich mithin nicht nachweisen.

Weiterhin zeigte sich, daß die peristaltischen Wellen im unteren Teil der tubulären Speiseröhre eine dem Kontrollkollektiv gegenüber signifikante Abschwächung der Amplitudenhöhe aufwiesen. Es ist wahrscheinlich, daß diese Motilitätsstörung die Selbstreinigung des Ösophagus soweit beeinträchtigt, daß eine Entzündung der Speiseröhrenschleimhaut begünstigt wurde. Erst die Kombination von gestörtem terminalen Ösophagusverschluß und beeinträchtigter Selbstreinigung erklärt die Entwicklung einer schweren Ösophagitis.

Bekannt ist, daß eine Ösophagitis selbst zu unspezifischen Motilitätsstörungen in Form von abgeschwächten Kontraktionsamplituden im Bereich der mittleren und unteren Speiseröhre führen kann (155). Ebenso gibt es offenbar eine entzündungsbedingte Schwächung und Inkompetenz des UÖS (73).

Die Frage nach einer Korrelation zwischen dem Ausmaß der Motilitätsstörung und dem Grad der klinischen

Refluxsymptomatik ließ sich für den einzelnen Patienten nicht eindeutig beantworten. Die Befunde waren hier zu schwankend, als daß nachweisbare Zusammenhänge zu erkennen gewesen wären (Tab. 24)

Pat. Nr.	Operationsmethode	Endoskopie/Histologie	Beschwerden	Ruhedruck in der unteren Hochdruckzone	Kontraktionsamplitude im unteren Ösophagus	Schlucksynchrone Erschlaffung der unteren Hochdruckzone	simultane Kontraktionen
				mm Hg	mm Hg		%
1	Jejunoplicatio	++	-	0	51.1	-	39
2		-	+	11	47.7	(+)	0
3		-	-	5	43.8	+	4
4		++	-	0	33.0	-	34
5	Longmire-Gütgemann	+	-	6	18.2	-	21
6		+	-	0	65.4	-	11
7		+	-	10	34.0	-	42
8		-	-	12	42.4	+	18
9	Omega-Anastomose	++	+	9.2	18.6	(+)	32
10		++	++	17	80.7	+	26
11		+	++	7.5	71.1	-	11
12	Operation nach Tomoda	++	++	2.5	22.7	-	7
13		entfällt	++	0	18.5	-	25
14		entfällt	-	8.5	56.7	-	22
15	Roux-Y-Anastomose	+	++	2.5	64.5	-	21
16		++	+	10	12.2	-	17

Endoskopie/ Histologie : - = keine Ösophagitiszeichen
+ = geringe Ösophagitiszeichen
++ = ausgeprägte Ösophagitiszeichen

Beschwerden : - = keine Refluxbeschwerden
+ = geringe Beschwerden
++ = ausgeprägte Beschwerden

Erschlaffung der UHZ : - = keine Erschlaffung nachweisbar
(+) = fragliche Erschlaffung
+ = Erschlaffung nachweisbar

Tab. 24: Gegenüberstellung der klinischen und der manometrischen Befunde.

Da aber bei 13 von 16 Patienten klinische Zeichen einer Refluxösophagitis bestanden und da das Gesamtkollektiv der Gastrektomierten gegenüber der Kontrollgruppe mit gesunder Speiseröhre signifikant erniedrigte Kontraktionsamplituden und signifikant erniedrigte Druckwerte in der unteren Hochdruckzone zeigte, weist die Gesamtheit dieser Befunde doch auf einen Zusammenhang zwischen Ösophagusfunktionsstörung und Ausmaß der Ösophagitis hin.

Die einzelnen Operationsverfahren waren bezüglich der postoperativen Refluxsymptomatik und den manometrisch nachweisbaren Motilitätsstörungen in unterschiedlicher Weise betroffen. Die Operation nach Longmire und Gütgemann und die Jejunoplicatio hatten weniger Beschwerden und pathologische Befunde zur Folge als die übrigen Operationsmethoden. Allerdings waren diese Untergruppen zahlenmäßig zu klein für eine statistische Auswertung. Der positive Eindruck bei beiden Operationsverfahren wird durch die Befunde anderer Autoren gestützt, die ebenfalls postoperativ weniger Komplikationen sahen (191).

4.3. Endoskopische Befunde bei Patienten mit Refluxösophagitis.

Die makroskopische Effloreszenz der Refluxösophagitis ist die Erosion. Sie ist besonders häufig etwa 1,5 cm oberhalb des Schleimhautübergangs auf einer Schleimhautfalte im Bereich der Hinterwand gelegen. Anzahl und Ausmaß der Erosionen bestimmen die Stadieneinteilung der Refluxösophagitis (185). Im Stadium I sind eine oder mehrere über die Zirkumferenz verteilte Erosionen zu sehen. Im Stadium II konfluieren Erosionen, betreffen aber nicht die ganze Zirkumferenz. Im Stadium III erfassen die konfluierenden Erosionen den ganzen Umfang des Ösophagus.

Das Stadium IV beinhaltet die Komplikation der Reflux-ösophagitis wie Stenose, Ulcus und Endobrachyösophagus. Über diese pathognomonischen Befunde hinaus werden in einzelnen kasuistischen Mitteilungen weitere Veränderungen wie entzündliche Polypen (24, 170) oder Fisteln beschrieben (5, 174). Deshalb sollten in einer prospektiven endoskopischen Studie Häufigkeit und Art von möglichen weiteren morphologischen Veränderungen der Refluxösophagitis untersucht werden.

Patienten und Methodik

Bei 55 Patienten mit einer bekannten Ösophagitis wurde mit einem pädiatrischen Endoskop eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt (s. Kapitel 4.1.). Gewebeentnahmen zur histologischen Untersuchung erfolgten 2 cm oberhalb der Epithelumschlagslinie bzw. aus einem makroskopisch sichtbaren pathologischen Befund.

Ergebnisse

Aus der endoskopischen Untersuchung ergab sich die in Kapitel 4.1. bereits aufgeführte Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Stadien der Ösophagitis. Bei 3 Patienten fanden sich weitere pathologische Befunde. Dabei handelte es sich in 2 Fällen um polypöse Strukturen in der terminalen Speiseröhre, und bei einem Patient um eine tumorartig erscheinende Wulstung der Epithelumschlagslinie.

Kasuistik

1. Patient L.K., 25 Jahre; 1979 stationäre Aufnahme nach Hämatemesis. Bei der Endoskopie zeigt sich ein linsengroßer Polyp im Bereich der unteren Speiseröhre unmittelbar vor der Epithelumschlagslinie. Auf seiner Kuppe und im Nachbarbereich sind Erosionen sichtbar. Die histologische Untersuchung ergibt die Diagnose eines oberflächlich ulcerierten entzündlichen Polypen.

2. Patientin F.E., 60 Jahre; 1979 Diagnose einer peptischen Ösophagusstenose und eines Endobrachy-ösophagus bei progressiver Sklerodermie. Die Stenose ist bei etwa 33 cm ab Zahnreihe gelegen. Unmittelbar unterhalb der Stenose zeigt sich ein kleinfingerkuppengroßes polypöses Gebilde. Die histologische Untersuchung ergibt Bröckel einer fibrinoiden Nekrose und eines gefäßreichen Granulationsgewebes.
3. Patient K.S., 26 Jahre; 1980 Diagnose einer erosiven Refluxösophagitis Stadium I. Im gastroösophagealen Übergangsbereich wulstig verdickte und zum Teil polypös imponierende Schleimhaut im Bereich der Vorder- und Hinterwand. Die histologische Beurteilung ergibt eine mäßiggradige subakute bis chronische Entzündung im gastroösophagealen Übergangsbereich mit foveolärer Hyperplasie der Cardiaschleimhaut.

Diskussion

In 5,5% der prospektiv untersuchten Patienten mit Refluxösophagitis fanden sich polypöse Strukturen in der terminalen Speiseröhre. Danach kommen diese Veränderungen häufiger im Rahmen einer Refluxösophagitis vor als seltene kasuistische Einzelbeobachtungen vermuten lassen (24, 74, 170). Es handelt sich dabei im allgemeinen um ein entzündliches gelegentlich gefäßreiches Granulationsgewebe, das bei zusätzlich erosiver Veränderung Grund einer Hämatemesis sein kann. Entgegen der Auffassung von Eller (74), diese Polypen stellten vornehmlich eine Komplikation des Endobrachyösophagus dar, kommen sie auch bei Patienten mit leichter und nur kurz bestehender Ösophagitis vor, wie die eigenen Beobachtungen zeigen. Die Kenntnis dieser möglichen Veränderungen bei Refluxösophagitis ist auch aus differentialdiagnostischen Gründen wichtig. Ihr röntgenologischer oder endoskopischer Nachweis darf nicht zur voreiligen Interpretationen eines malignen Tumors mit

den entsprechenden therapeutischen Folgerungen führen. Diese Gefahr ist umso mehr gegeben, weil beim Endobrachyösophagus das Malignomrisiko erhöht ist und bei erheblicher Entzündung die cytologische Untersuchung gelegentlich eine eindeutige Unterscheidung von malignen Veränderungen nicht ermöglicht. Die sorgfältige mehrfache Biopsie und histologische Untersuchung des "Tumors" wird jedoch in allen Fällen die Diagnose ermöglichen.

4.4. Nicht-Reflux-bedingte Ösophagitis

Die Kenntnis dieser Formen der Ösophagitis ist aus mehreren Gründen wichtig. Zum einen können auf Grund des raschen Verlaufes zum Beispiel der medikamentös-bedingten Entzündung die mit der Refluxösophagitis gemeinsamen pathogenetischen Vorgänge besser beobachtet werden. Zum anderen bedarf es aus therapeutischen Gründen einer sicheren differentialdiagnostischen Abgrenzung.

4.4.1. Medikamentös-bedingte Ösophagitis

Anders als die Ösophagismucosa ist das Plattenepithel der Speiseröhre kaum gegen aggressive Substanzen geschützt. Hierzu zählen unter den Medikamenten bekanntermaßen Kaliumchlorid-Tabletten und Doxyzyklin-Kapseln (10, 28, 53, 84, 115, 123, 142, 162, 164, 176, 186, 187).

In den zurückliegenden Monaten beobachteten wir jedoch bei weiteren bisher diesbezüglich nicht oder wenig bekannten Medikamenten einen erheblichen schleimhautschädigenden Effekt.

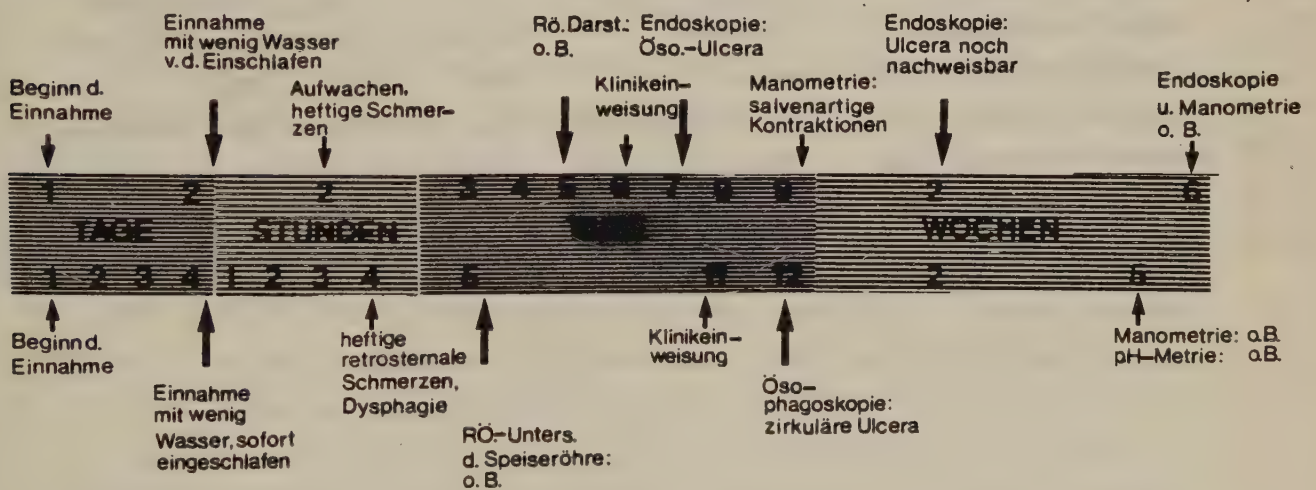
Patienten und Methodik

14 Patienten, 8 Frauen und 6 Männer im Alter von 18 bis 82 Jahren, kamen wegen akut einsetzender Schmerzen, die hinter dem Brustbein, in einem Fall in der Halsregion, lokalisiert wurden, innerhalb von ein bis neun Tagen zur diagnostischen Klärung in die Klinik. Nach einer eingehenden Anamnese wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Ösophagusskopie bei allen Patienten
2. Röntgen bei drei Patienten
3. Manometrie bei 5 Patienten
4. Langzeit-pH-Metrie bei einem Patienten.

Typischer Beschwerdeverlauf und diagnostisches Vorgehen sind bei zwei Patienten in Abbildung 29 beispielhaft festgehalten.

S. J., 19 Jahre, ♀



J. H., 22 Jahre, ♀

Abb. 29: Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs bei einer 19-jährigen und 22-jährigen Patientin nach Einnahme von Emeproniumbromid

Ergebnisse

Anamnese:

Vorausgegangen war bei 14 Patienten eine abendliche Medikamenteneinnahme ohne oder mit wenig Flüssigkeit kurz vor dem Zubettgehen (Tab. 25).

Patient	Medikament	Einnahme	Symptomatik
19 J. ♀	Emeproniumbromid (Ripirin 200)	abends, wenig Wasser	nach 2 h Erwachen mit Retrosternalschmerz
22 J. ♀	Emeproniumbromid (Ripirin 200)	nachts, wenig Wasser	nach 4 h Erwachen mit Retrosternalschmerz
45 J. ♀	Emeproniumbromid (Ripirin 200)	abends, wenig Wasser	nach 3 h Erwachen mit Retrosternalschmerz
37 J. ♀	Emeproniumbromid (Uro-Ripirin)	abends, wenig Wasser	beim Zubettgehen brenn. Retrosternalschmerz
30 J. ♂	Emeproniumbromid (Uro-Ripirin)	abends, wenig Wasser	nach 7 h Erwachen mit Retrosternalschmerz
22 J. ♂	Thioridazin (Melleril retard)	abends, kein Wasser	am nächsten Morgen Retrosternalschmerz
35 J. ♂	Pivampicillin (Maxifen)	abends, wenig Wasser	am nächsten Morgen Retrosternalschmerz
20 J. ♀	Ampicillin (Binotal)	abends, wenig Wasser	am nächsten Morgen Retrosternalschmerz
82 J. ♀	Glibenclamid (Euglucon 5)	im Liegen	am nächsten Morgen Hals-Schluck-Schmerz
37 J. ♀	Doxycyclin (Vibramycin Kaps.)	abends,	nach 4 h Retrosternalschmerz
39 J. ♂	Doxycyclin (Vibramycin Kaps.)	abends, wenig Wasser	nachts und am Morgen Retrosternalschmerz
41 J. ♂	Doxycyclin (Vibramycin Kaps.)	abends, wenig Wasser	am nächsten Morgen Retrosternalschmerz
54 J. ♂	Doxycyclin (Vibramycin Kaps.)	abends, wenig Wasser	am nächsten Morgen Retrosternalschmerz
18 J. ♀	Distraneurin Tbl.	abends, wenig Wasser	am nächsten Morgen Retrosternalschmerz

Tab. 25: Aufstellung der Patienten, der schädigenden Medikamente und des zeitlichen Verlaufs bis zum Auftreten der Symptome.

Meist bereits in der Nacht erwachten die Patienten mit heftigen brennenden Schmerzen hinter dem Brustbein. Schlucken von Flüssigkeit und Speisen verschlimmerten die Beschwerden. Zwei Kranke nahmen in Unkenntnis der Ursache das schädigende Medikament noch über Tage weiter ein. Die für die Beschwerden ursächlich anzuschuldigenden Pharmaka waren bei vier jungen Frauen und einem Mann Filmtabletten von Emepromiumbromid (Ripirin 200 bzw. Uro-Ripirin), die wegen einer Reizblase mit häufigem Wasserlassen verordnet worden waren; in vier Fällen handelte es sich um Doxycyclin-Kapseln, in einem Fall um Filmtabletten von Pivampicillin (Maxifen) und bei einem weiteren Patienten um Ampicillin-Tabletten. Ein Patient hatte eine viertel Tablette des Psychopharmakons Thioridazin (Melleril retard) eingenommen. Bei einer Patientin kam es wenige Stunden nach der abendlichen Einnahme einer Tablette Distraneurin zu heftigen retrosternalen Schmerzen. Eine 82-jährige Diabetikerin mit abgelaufenem apoplektischem Insult klagte nach Einnahme von Glibenclamid-Tabletten (Euglucon 5) plötzlich über Schmerzen und Schluckbeschwerden im Rachen und hinter dem Kehlkopf.

Endoskopie

Bei allen Patienten zeigten sich endoskopisch ulceröse Schleimhautdefekte in der Speiseröhre. Diese waren bei 10 Patienten im oberen bis mittleren Drittel 23 bis 30 cm ab Zahnreihe (Z.R.) gelegen, bei 2 Patienten im mittleren und unteren Drittel. Nur in einem Fall bestanden Veränderungen lediglich in der unteren Speiseröhre 35 cm ab Z.R. Bei der 82-jährigen Diabetikerin hatten sich Ulcera am Ösophaguseingang 18 cm ab Z.R. gebildet (Abb. 30). 11 Patienten wiesen in ihrer Speiseröhre gleichzeitig mehrere Ulcerationen auf, die meist in einem Niveau zirkulär angeordnet waren. Bei zwei Kranken waren noch retinierte Tablettenreste innerhalb der Schleimhautdefekte erkennbar.

Histologisch zeigten sich weitgehend strukturlose Epithelnekrosen mit leukozytärer Infiltration der Umgebung.

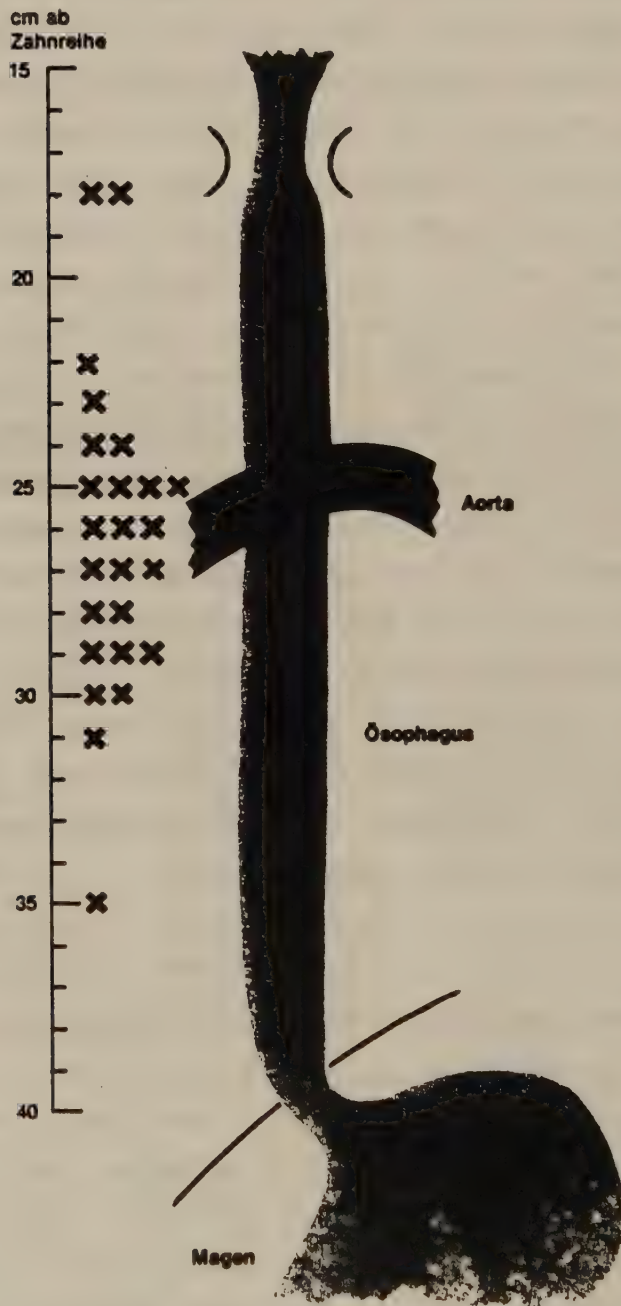


Abb. 30: Schematische Darstellung der Lokalisation der Geschwüre im Ösophagus. Die Lage jedes festgestellten Ulcus ist mit x gekennzeichnet.

Röntgen

Röntgenuntersuchungen wurden nur bei 3 Patienten (in der präklinischen Phase) durchgeführt. Dabei waren keine Wandveränderungen erkennbar. Lediglich bei einem Patienten stellten sich passager segmentäre Kontraktionen dar.

Manometrie

5 Patienten kamen zur manometrischen Untersuchung, ein Kranker allerdings erst 5 Wochen nach der Schädigung; zu diesem Zeitpunkt war der Befund normal. In einem Fall zeigten sich während der Akutphase repetitive salvenartige Kontraktionen im Bereich der Läsion. Bei einer Verlaufskontrolle nach 6 Wochen war der Befund normal (Abb. 31 a, b)

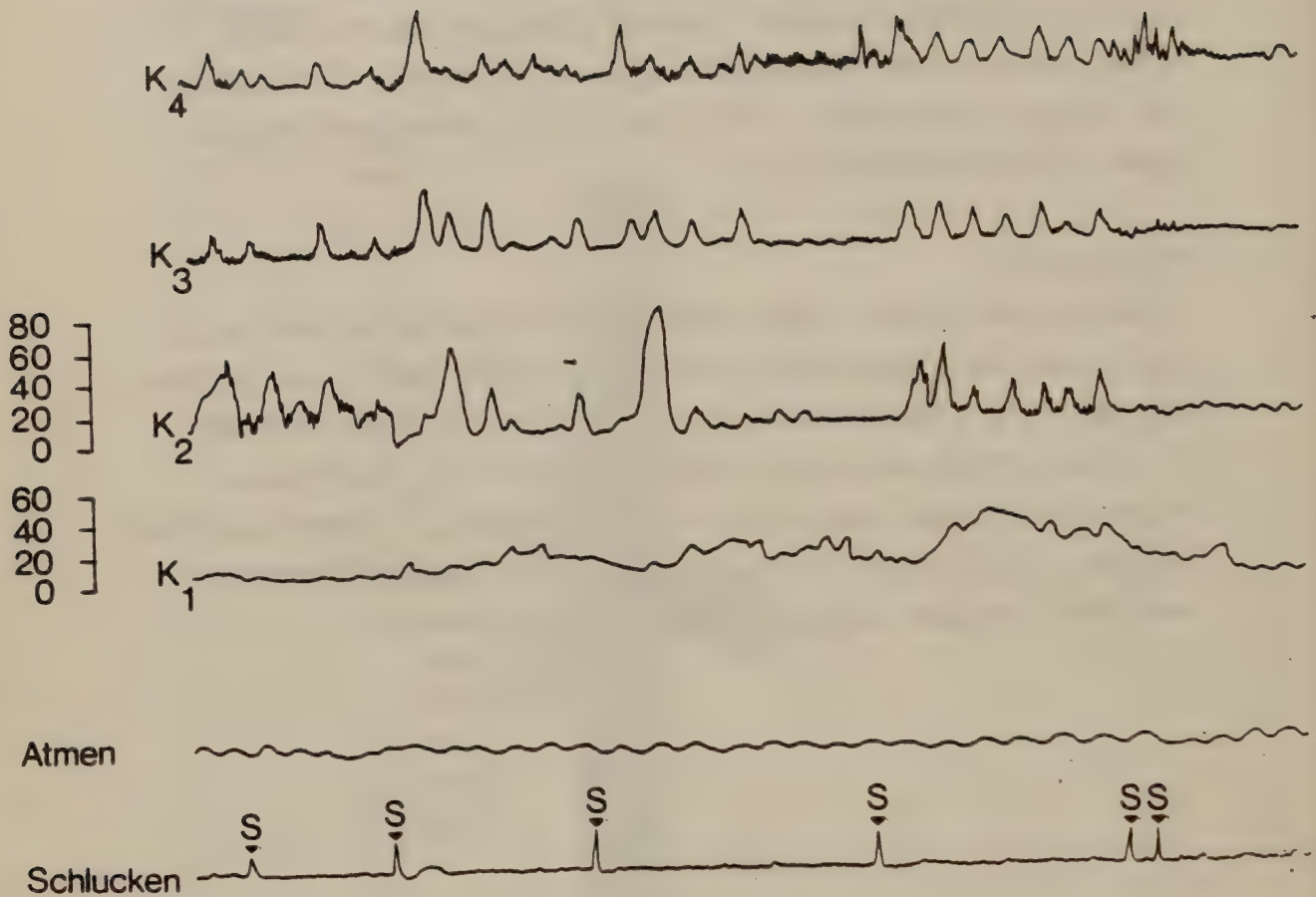


Abb. 31a: Ösophagusmanometrie 7 Tage nach Beginn der Symptomatik: Zahlreiche repetitive, fast salvenartige Kontraktionen der Speiseröhre nach Schlucken (die Ableitungspunkte K₁, K₂, K₃, K₄ sind jeweils 5 cm voneinander entfernt) Die Kontraktionsamplituden liegen durchschnittlich bei 50 mmHg und sind damit deutlich vermindert.

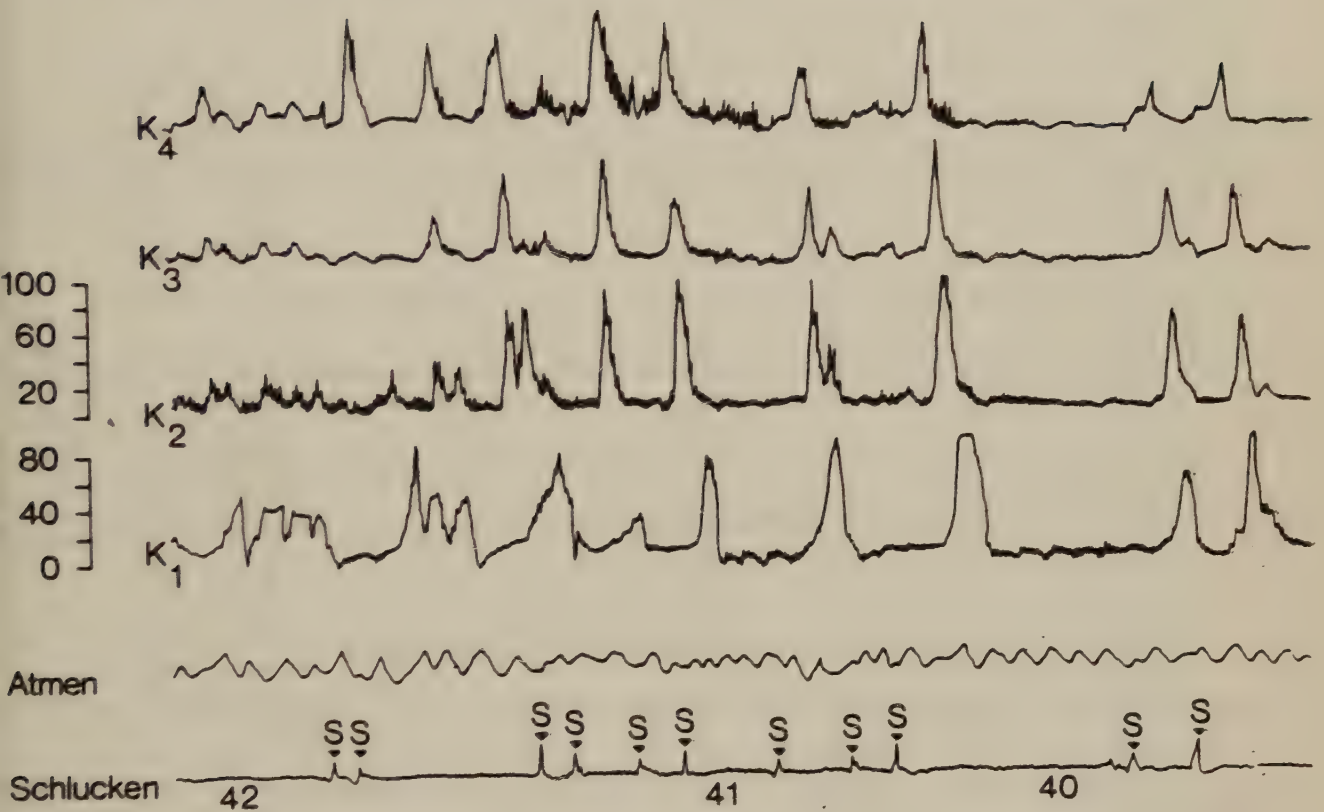


Abb. 31b: Ösophagusmanometrie - Verlaufskontrolle nach Abheilen des Ulcus: normale peristaltische Motorik mit kräftigen Kontraktionsamplituden.

In den anderen Fällen wurden sehr schwache Kontraktionsamplituden registriert; auch hier ergab die manometrische Verlaufskontrolle jeweils einen Monat nach der Schädigung einen Normalbefund (Abb. 32 a, b).

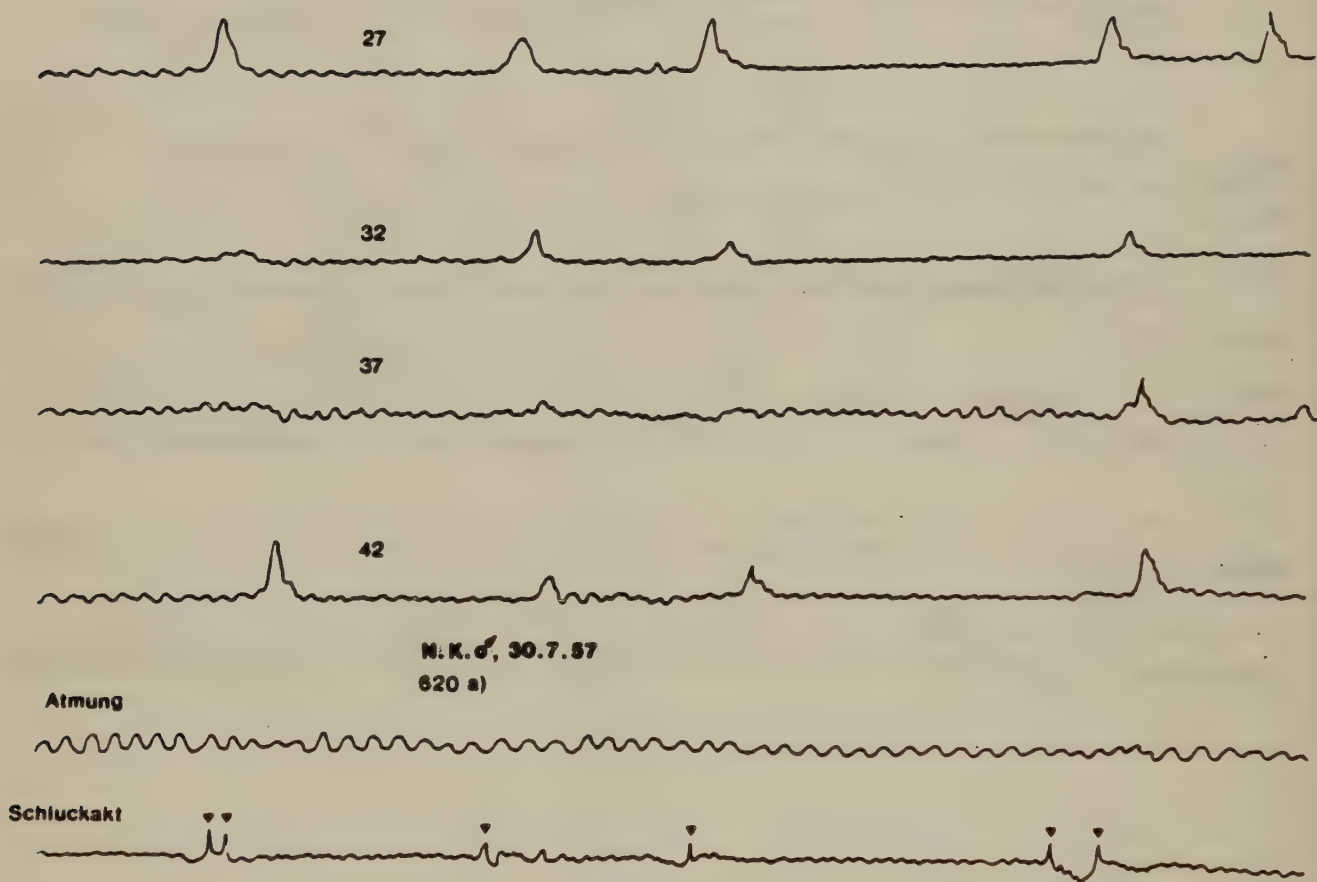


Abb. 32a: Ösophagusmanometrie bei einem 22-jährigen Patienten mit Ösophagusgeschwüren nach Thioridazin-Einnahme (3 Tage nach Beginn der retrosternalen Schmerzen). Im Bereich der 4 Druckmeßpunkte (27, 32, 37 und 42 cm ab Z.R.) fallen sehr niedrige Kontraktionsamplituden auf. Der Kontraktionsablauf erfolgt peristaltisch.



Abb. 32 b: Ösophagusmanometrie bei dem gleichen Patienten, 38 Tage nach der Erstregistrierung. Die Kontraktionen sind jetzt normal kräftig, der Kontraktionsablauf normal.

Die nur am Anfang der Untersuchungsreihe durchgeführten Röntgenuntersuchungen und die Langzeit-pH-Metrie ergaben keinen Hinweis auf gastroösophagealen Reflux.

Bei allen 8 Patienten trat nach Absetzen der Medikation rasch symptomatische Besserung der Retrosternal-schmerzen und der Odynophagie ein. Diese Beschwerden verschwanden innerhalb von ein bis drei Wochen vollständig.

Als Versuch einer symptomatischen Therapie erhielten die Patienten während dieser Zeit entweder Antazida oder Gaviscon. Endoskopische Kontrollen bei 5 Patienten zeigten, daß die Geschwüre innerhalb von 10 bis 40 Tagen abgeheilt waren.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß Medikamente ganz unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung im Ösophagus Schleimhautdefekte verursachen können, wenn sie hier nur lange genug und in ausreichender Konzentration zur Einwirkung kommen. Mukosaschäden im Ösophagus sind beschrieben nach Einnahme von Kaliumchlorid, Emeproniumbromid (21, 92, 102, 111, 112), Tetrazyklinen, Clindamycin (115), Pivampicillin, Phenoxymethylpenicillin (115), Chinidin und Eisensulfat (123). Wahrscheinlich werden beiden verschiedenen Pharmaka unterschiedliche Schädigungsmechanismen wirksam. Doxycyclin in hoher Konzentration lagert sich in die Basalzellschicht der Schleimhaut ein und hat dort einen zytolytischen Effekt (84).

Für Emeproniumbromid wird seine sehr hygroskopische Eigenschaft als zellzerstörender Faktor diskutiert (21). Distraneurin-Tabletten wiederum haben in wässriger Lösung einen pH-Wert von 2, so daß hier die konzentrierte Säureapplikation zur Entzündung führen kann. Allen Patienten war gemeinsam, daß sie ihr Medikament am Abend unmittelbar vor dem Einschlafen oder bereits im Bett mit nur wenig Flüssigkeit eingenommen hatten. Im Liegen ist die Selbstreinigungsfähigkeit der Speise-

röhre, ein wichtiger defensiver Faktor, wesentlich eingeschränkt. Diese Selbstreinigung wird durch die Schwerkraft, die Peristaltik und die normalen schluckreflektorischen Erschlaffungen des UÖS bewirkt. Da im Schlaf die Schwerkraft unwirksam wird und die Anzahl der Schluckakte sowie die Peristaltik vermindert sind (130), ist mit einer erheblichen Verlängerung der Passagezeit eines Bolus, in diesem Fall der Tabletten, zu rechnen; Tabletten passieren, ohnehin die Speiseröhre langsamer als Speisen.

Nach Untersuchungen von Evans (76) verblieben Bariumsulfat-Tabletten bei 57 von 98 Patienten in aufrechter Körperhaltung länger als 5 Minuten in der Speiseröhre. Collins (51) beobachtete sogar eine Passageverzögerung von mehr als 20 Minuten in Höhe der Aortenenge. Mit einer noch wesentlich längeren Verweildauer ist zu rechnen, wenn die Medikamente in liegender Position und nicht mit genügend Flüssigkeit eingenommen werden. Umso mehr haben aggressiv wirksame Substanzen bei liegender Körperhaltung Gelegenheit, die Ösophaguswand örtlich zu schädigen.

Mit Hilfe der Ösophagusmanometrie ließ sich erstmals zeigen, daß es infolge eines Medikamentenulkus zu erheblichen Motilitätsstörungen der tubulären Speiseröhre kommen kann. In Analogie dazu dürfte es auch bei akuten ulcerösen Läsionen durch gastroösophagealen Reflux zu vergleichbaren Einschränkungen der Ösophagusmotorik kommen, die zu einer Behinderung der Selbstreinigungsfähigkeit der Speiseröhre führen. Hierin liegt ein *circulus vitiosus* begründet, der möglicherweise zur chronischen Form der Entzündung führt.

4.4.2. Die idiopathische intramurale Pseudodivertikulose.

Die intramurale Pseudodivertikulose des Ösophagus ist eine seltene Erkrankung unklarer Ätiologie. Sie ist charakterisiert durch eine divertikelartige Erweiterung zahlreicher Ösophagusdrüsen (140). Das klinische Hauptsymptom ist eine langsam zunehmende Dysphagie, die auf eine sich ausbildende Ösophagusstenose zurückzuführen ist (39). Klinisches und morphologisches Bild ähneln insgesamt dem einer Refluxösophagitis mit peptischer Ösophagusstenose. Das Krankheitsbild soll deshalb anhand von drei eigenen Beobachtungen dargestellt werden.

Patienten

Es handelt sich um 3 Männer im Alter von 66, 41 und 33 Jahren. Bei zwei von ihnen bestand ein erheblicher Alkoholabusus seit Jahren. Der 66-jährige Patient litt seit 15 Jahren an Diabetes mellitus. Leitsymptom war bei allen drei Patienten eine erhebliche Dysphagie, die seit 10 und 5 Jahren sowie einem halben Jahr bestand. Röntgenuntersuchungen waren bereits auswärts durchgeführt worden und hatten entweder keinen eindeutigen Befund oder die Verdachtsdiagnose eines M. Crohn der Speiseröhre ergeben (Tab.26).

	Z.H.,♂, 66 Jahre	S.J.,♂, 41 Jahre	D.J.,♂, 33 Jahre
Dauer d. Sympt.	10 Jahre	5 Jahre	0,5 Jahre
Ösoph.-Stenose	++	++	+
Ösophagitis (makrosk.)	+	+	+
Ösophagitis (histolog.)	+	+	+
Mykose	+	+	Ø
Alkoholabusus	Ø	+	+
Diabetes	+	Ø	Ø

Tab. 26: Übersicht über drei Patienten mit intramuraler Pseudodivertikulose des Ösophagus.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurde in jedem Fall eine Röntgendiagnostik der Speiseröhre, eine Ösophagoskopie und eine Ösophagusmanometrie durchgeführt.

Röntgenbefunde

Die in der Klinik wiederholte Röntgenuntersuchung der Speiseröhre zeigte bei allen drei Patienten eine Ösophagusstenose zwischen 25 und 30 cm ab Z.R. Weiterhin waren die pathognomonischen multiplen, kragenknopfähnlichen intramuralen Austülpungen der Ösophaguswand zu sehen (Abb. 33).



Abb. 33: Röntgenbild und schematische Darstellung einer intramuralen Pseudodivertikulose des Ösophagus.

Endoskopische Befunde

Bei der Ösophagoskopie fand sich bei allen drei Patienten eine hochgradige Stenose in der proximalen Speiseröhre, die in zwei Fällen erst nach Bougierung für das Endoskop passierbar wurde.

Bei prograder Sicht erschien der obere Ösophagus bis auf eine fleckige Rötung unauffällig. Erst der Aufblick auf die Mukosa zeigte sternenhimmelartige feinste Einsenkungen der Innenwand von Stecknadel- bis Stecknadelkopfgröße (Abb. 34).



Abb. 34: Sternenhimmelartige punktförmige Einsenkungen der Schleimhaut.

Unter Luftinsufflation entleerten sich aus diesen Öffnungen Schleim und Gasbläschen besonders während der Expirationsphase. Nach Aufbougieung war dann die gesamte Speiseröhre einsehbar. Dabei zeigten sich erhebliche fibrinöse Auflagerungen auf einer vermehrt geröteten und verletzbaren Mukose. Die punktförmigen Einsenkungen der Schleimhaut nahmen von der Stenose aus nach distal eher noch zu (Tab. 27).

1. Prograde Sicht
Ösophagusstenose
Schleimhaut fleckig gerötet
Schleimhaut leicht verletzbar
2. Aufsicht
sternenhimmelartige Einsenkungen
der Innenwand
Austreten von Gasbläschen und Schleim
nach Luftinsufflation
Zunahme der Veränderungen nach distal

Tab. 27: Endoskopische Befunde bei intramuraler
Pseudodivertikulose des Ösophagus

Die Motorik der Speiseröhre war endoskopisch nur angenähert zu beurteilen: Phasen schwacher Motorik wechselten mit heftigen, gelegentlich lumenver-schließenden und häufig simultan ablaufenden Kon-traktionen.

Die histologische Beurteilung der Schleimhautbiop-sien ergab in allen Fällen eine zum Teil schwere erosive Ösophagitis. Bei zwei Patienten ließen sich Pilzsporen und Hyphen nachweisen.

Ösophagusmanometrie

Die Motorik im Pharynx und im oberen Ösophagus-sphinkter war ungestört. Im Speiseröhrenkörper fanden sich gehäuft Kontraktionen stark verlänger-ter Dauer, die häufig auch mehrere Druckgipfel aufwiesen. Es wurden Kontraktionsamplituden mit Druckwerten von über 200 mmHg registriert. Bei einem Patienten fanden sich vermehrt simultane Kontraktionen. Der untere Ösophagussphinkter zeigte oft nicht zeitgerechte und nicht mit den Kontraktionen in der distalen Speiseröhre koordi-nierte Erschlaffungsbewegungen. Der Ruhedruck des unteren Sphinkters lag bei den drei Patienten zwischen 16 und 46 mmHg.

Therapie

Bei den drei Patienten wurde eine Bougierungsbe-handlung durchgeführt. Sie führte zu rascher Besse-rung der Dysphagie. In den zwei Fällen mit Nach-weis einer Candida-Mykose erfolgte zusätzlich eine orale antimykotische Therapie.

Diskussion

Die idiopathische intramurale Pseudodivertikulose wurde erstmals 1960 von Mendl beschrieben (140).

Bisher sind etwa 40 Patienten mit dieser Erkrankung bekannt (19, 39, 78, 101, 106, 171, 189, 199). Die bei unseren Patienten beobachteten Veränderungen sind mit den von Castillo an Hand von 31 Patienten aus der Literatur zusammengestellten Befunden vergleichbar (Tab. 28).

BEFUNDE BEI 31 PATIENTEN MIT DIFFUSER INTRAMURALER
PSEUDODIVERTIKULOSE DES ÖSOPHAGUS (N. CASTILLO, 1977)

	TOTAL	POSITIV	%
ANZAHL D. PATIENTEN	31		
DYSPHAGIE		30	97
STRIKTUR		28	90
--LOKALISATION			
OBERER		18	64
MITTLERER ÖSOPHAGUS		4	14
UNTERER		6	22
ÖSOPHAGOSKOPIE BEI	29		
--SCHLEIMHAUT ENTZÜNDET		20	69
NORMAL		9	31
BIOPSIE BEI	22		
HISTOLOGIE - ÖSOPHAGITIS		19	66
NORMAL		3	10
CANDIDA		14	45
ÖSOPHAGUSBOUGIERUNG	15		
GUTES RESULTAT		15	100

Trotz der typischen Befunde wird die Diagnose häufig nicht gestellt, weil die Erkrankung nicht bekannt ist oder eine unzulängliche Untersuchungstechnik die pathognomonischen Pseudodivertikel nicht erkennen läßt. Hierbei handelt es sich um cystisch erweiterte Ausführungsgänge von Ösophagusdrüsen, die besonders im oberen Drittel der Speiseröhre vorkommen (109). Unklar bleibt die Ursache dieser Erweiterung. Möglicherweise führen unspezifische entzündliche Veränderungen der Schleimhaut über eine Zunahme des periglandulären lymphatischen Gewebes zu einer Verlegung der Drüsenausführungsgänge mit folgender Sekretverhaltung und cystischer Erweiterung. Da sich häufig bei dieser Erkrankung *Candida albicans* findet (39), wurde ein ursächlicher Zusammenhang vermutet (106, 215). Das Krankheitsbild einer Soormykose der Speiseröhre ist jedoch von dem der Pseudodivertikulose so verschieden, daß ein sekundärer Befall des bereits entzündeten Gewebes wahrscheinlicher ist (39, 199).

Noch ist die Frage nicht untersucht, ob es bei der intramuralen Pseudodivertikulose zu einer quantitativen und qualitativen Änderung des Ösophagasmus kommt. Dies ist aufgrund der morphologischen Gegebenheiten wahrscheinlich. Die gestörte Mucusproduktion würde dann zu einer Behinderung der defensiven Schleimhauteigenschaften führen und entzündliche Vorgänge erleichtern.

4.4.3. Herpes-Ösophagitis

Die Herpes-Ösophagitis gilt als seltene Erkrankung der Speiseröhre (44). Sie wird gelegentlich autoptisch oder mehr zufällig bei Patienten mit schwerer Grundkrankheit gefunden (17, 146, 179). Neuere endoskopische Untersuchungen lassen vermuten, daß öfter als bisher angenommen eine Herpes-Infektion auch bei nichtschwerkranken oder immunsupprimierten Patienten zu einer ulcerösen Ösophagitis führen kann (57, 157, 200). Sie muß deshalb dem endoskopierenden Arzt in ihren typischen Eigenschaften bekannt sein, damit sie sicher von der ulcerösen Refluxösophagitis abgegrenzt werden kann.

Die folgende Kasuistik soll dazu beitragen.

Kasuistik

Es handelt sich um einen 51-jährigen Patienten, der seit 5 Tagen über heftige retrosternale Schmerzen klagt. Er sei bisher nie wesentlich krank gewesen; 2 Wochen zuvor sei kurzfristig ein grippaler Infekt aufgetreten. Er trinke täglich etwa 6 Flaschen Bier. Bei der körperlichen Untersuchung finden sich ein Palmarerythem und zahlreiche Eppinger-Sternchen. Bei einer Verlaufskontrolle 4 Wochen später findet sich ein 5-Markstück-großer Bezirk im Bereich des unteren Unterarms mit bläschenförmigen Effloreszenzen.

Laborbefunde: BSG 38, Leukozyten 7800.

In der Elektrophorese bei einem Gesamteiweiß von 8,8 g% ein Anstieg der α_2 -Globulin-Fraktion auf 13%. Die Komplementbindungsreaktion auf Herpes simplex Virus zeigt einen Titer von 1:32. Bei einer Verlaufskontrolle nach 2 und 3 Wochen findet sich ein Titer von 1:10. Übrige Laborbefunde im Normbereich.

Ösophagogastrroduodenoskopie

Beginnend etwa 23 cm ab Z.R. finden sich zunächst einzelne gut buntstecknadelkopfgroße leicht erhabene weißliche Flecken bis Erosionen, vereinzelt auch Ulcera und kleine Bläschen. Nach distal zunehmend konfluierende Läsionen, besonders deutlich bei 30 cm ab Z.R. Keine terminale Ösophagitis im Sinne einer Refluxösophagitis.

Biopsien aus der unteren (35 - 37 cm ab Z.R.) und der oberen Speiseröhre (26 - 28 cm ab Z.R.) führen zu folgendem histologischen Befund (er ist für die tiefen und hohen Biopsien weitgehend identisch):

Mikroskopisch zeigt sich ein Partikel aus einem Ulcusgrund. Es besteht aus einem Granulationsgewebe mit fibrinoider Nekrose und Übergang in einen breiten entzündlichen Schorf. Innerhalb des Granulationsgewebes findet sich eine granulomartige Struktur mit Epitheloidzellen. Daneben 2 Partikel vom Plattenepithel des Ösophagus mit regelmäßiger Schichtung und verbreitertem Stratum basale. Die Kerne hier leicht polymorph. Eine Reihe von Zellen des Plattenepithels zeigen eosinophile plumpe Kerneinschlüsse. Das Epithel wird von zahlreichen neutrophilen Granulozyten durchwandert. In der leicht fibrosierten Lamina propria ebenfalls dichtere Infiltrate von Rundzellen und Granulozyten. Soorbeläge haben sich nicht gezeigt (nach dem Befund von Herrn Priv.-Doz.Dr. Frenzel, Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf, Direktor Prof. Dr. Hort, E.Nr. 20.018/80).

Ösophagusmanometrie

Es finden sich in der ganzen Speiseröhre deutlich abgeschwächte Kontraktionsamplituden, weiterhin zahlreiche repetitive Kontraktionen.

Verlaufsuntersuchung

Eine endoskopische und manometrische Verlaufsuntersuchung nach 8 Tagen zeigt einen weitgehend normalen Befund. Nur bei Kenntnis des früheren Befundes sieht man noch in der Ösophagusschleimhaut kleine, leichte Vertiefungen, die Schleimhaut ist jedoch wieder gleichmäßig strukturiert und farblich normal.

Diskussion

Die Diagnose der Herpes-Ösophagitis stützt sich in dem vorliegenden Fall auf den klinischen Verlauf, das typische endoskopische Bild, den Nachweis von eosinophilen Kerneinschlüssen und das spätere Auftreten einer Herpesinfektion der Haut. Der serologische und kulturelle Nachweis von Herpes simplex Virus gelang jedoch nicht. Dies steht im Einklang mit einer Kasuistik von 5 Patienten, bei denen ebenfalls der kulturelle Nachweis aus Biopsie- oder Cytologiematerial nicht gelang (200). Offenbar ist dies nur möglich, wenn innerhalb von 48 Stunden nach Manifestation der Erkrankung die Kultur angelegt werden kann (201). Auch serologisch bleibt oft trotz bewiesener Herpes-Infektion ein Titeranstieg aus (201), so daß beide Untersuchungen bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung im Stich lassen können. Die Herpes-Ösophagitis galt bisher als opportunistische Infektion bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten (17, 179). Häufig wurde sie erst autoptisch diagnostiziert (146). Kasuistische Mitteilungen über bisher 6 Erkrankte zeigen jedoch, daß gerade gesunde junge Patienten - gelegentlich nach einem kürzlichen banalen Infekt - betroffen sein können (157, 200).

Der endoskopische Befund disseminierter kleiner scharf begrenzter Ulcera sowie (inkonstant) kleiner Bläschen vorwiegend in den proximalen zwei Dritteln

der Speiseröhre sollte immer an diese Form der Ösophagitis denken lassen. Große Bedeutung für die endgültige Diagnose kommt dem histologischen Nachweis von eosinophilen Kerneinschlüssen zu (79).

5. UNTERSUCHUNGEN ZUR KONSERVATIVEN THERAPIE DER REFLUXÖSOPHAGITIS

Unbestritten stehen am Anfang der Therapie der Refluxösophagitis Allgemeinmaßnahmen, die dem Reflux entgegenwirken, wie Anheben des Bettkopfes beim Schlaf, Meiden von Nikotin und fettreicher Kost, Bevorzugung eiweißreicher Kost. Die diätetischen Maßnahmen sollen den Sphinktertonus günstig beeinflussen. Dies gilt auch für motilitätswirksame Medikamente, die die Verschlusskraft des UÖS und wohl auch die Selbstreinigung der Speiseröhre fördern. Hierzu zählen Metoclopramid und Domperidon (98, 225). Unklar ist jedoch, ob der im Kurzzeitversuch gemessene Effekt dieser Substanzen für eine langfristige Therapie ausreicht. Deshalb erscheint es notwendig, weitere Medikamente mit anderem Therapieprinzip in ihrer Wirksamkeit auf die Ausheilung der Refluxösophagitis zu untersuchen.

5.1. Die Behandlung der Refluxösophagitis mit Cimetidin.

Eine Therapie der Refluxösophagitis mit dem Histamin-2-Rezeptorantagonisten Cimetidin erscheint aufgrund von zwei theoretischen Überlegungen gerechtfertigt.

1. Durch die Verminderung der Säure- und Pepsinsekretion hemmt Cimetidin die bei der Reflux-

ösophagitis postulierten aggressiven Faktoren (26).

2. Cimetidin besitzt im Gegensatz zu anderen Sekretionshemmern, beispielsweise den Anticholinergica, keinen ungünstigen Einfluß auf den Tonus des unteren Ösophagussphinkters (37, 82, 120, 177). Deshalb wurde in einer kontrollierten und randomisierten Doppelblindstudie der Effekt von Cimetidin auf die Abheilung der Refluxösophagitis geprüft. Beteiligt waren die Medizinische Klinik D der Universität Düsseldorf, die Medizinische Klinik am Stadtspital Triemli in Zürich und die Klinik für Allgemeinchirurgie in Göttingen.

Patienten und Methode

1. Aufnahmekriterien

In die Studie aufgenommen wurden Erwachsene mit endoskopisch eindeutiger aktiver Ösophagitis. Ausgeschlossen wurden: 1. Patienten mit prognostisch bedeutsamer Zweitkrankheit außerhalb des Gastrointestinaltraktes, 2. Patienten mit zusätzlichen gastrointestinalen Erkrankungen, insbesondere mit Zweitkrankheiten der Speiseröhre, Patienten mit sekundärer Refluxkrankheit, z.B. bei Magenausgangsstenose, Patienten mit Ulcera von Magen und Duodenum sowie Patienten nach Operation an Magen und Ösophagus.

2. Diagnostische Kriterien der Ösophagitis

Die Ösophagitis wurde anlässlich einer Fieberendoskopie diagnostiziert, wobei nach Savary und Miller die vier Stadien der Ösophagitis unterschieden wurden (Kapitel 4.3.). Rötungen, Granularität und erhöhte Verletzlichkeit der Schleimhaut bei Abwesenheit von Epitheldefekten wurden nicht als Ösophagitiszeichen gewertet.

Die bei der Endoskopie entnommenen Biopsien dienten dem Ausschluß von Malignomen und seltenen Ursachen der Ösophagitis. Als endoskopische Besserung wurde definiert, wenn die Ösophagitis endoskopisch mindestens um einen Schweregrad zurückging. Bei Grad IV der Ösophagitis wurde von einer Besserung dann gesprochen, wenn die Komplikation, z.B. die peptische Stenose, verschwand und/oder wenn die Intensität der begleitenden Ösophagitis um mindestens einen Schweregrad zurückging. Als Heilung wurde angesehen, wenn sowohl Komplikationen als auch Epitheldefekte vollständig verschwanden. Der Verlauf der Studie wird in Abbildung 35 schematisch veranschaulicht.

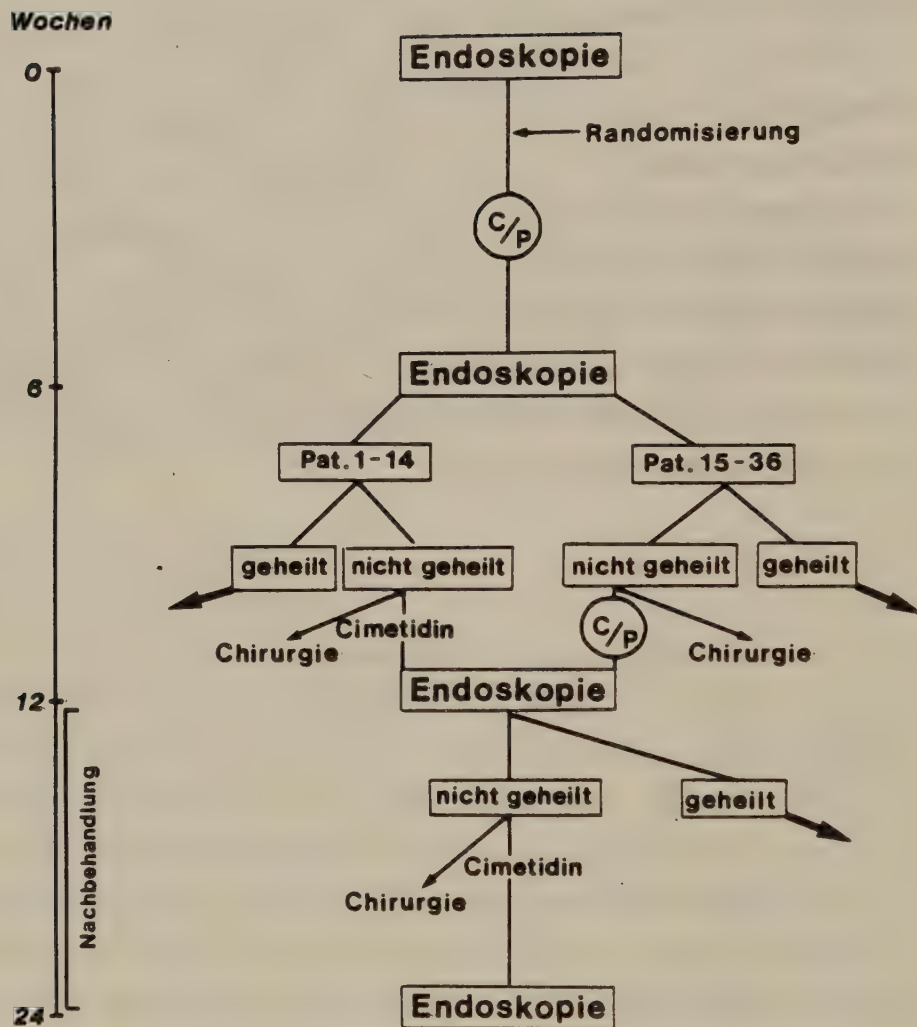


Abb. 35: Studienplan

Die Behandlung wurde ambulant durchgeführt. Die Patienten trugen ihre nachts und tagsüber verspürten Beschwerden täglich auf eine Tagebuchkarte ein. Anlässlich der klinischen Visite wurden sie zusätzlich über Art, Häufigkeit und Intensität der Beschwerden befragt. Zur quantitativen Bewertung der Schmerzintensität wurde das subjektiv am stärksten empfundene Symptom ausgewählt (190).

Die Patienten nahmen 1,6 g Cimetidin pro Tag ein: 2 Tabletten vor den drei Hauptmahlzeiten und 2 Tabletten vor dem Schlafengehen. 1 Tablette enthielt 200 mg Cimetidin oder Placebo. Nach den Hauptmahlzeiten, vor dem Schlafengehen und zu anderen Zeitpunkten, nahmen die Patienten symptomatisch Gaviscon-Kautabletten ein, falls und sobald sie Beschwerden verspürten. Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus Alginsäure und einem Antazidum.

Der tägliche Verbrauch von Gaviscon Tabletten wurde auf den Tagesprotokollen festgehalten.

Zusätzlich wurden die Patienten auf die Einhaltung der bereits aufgeführten Allgemeinmaßnahmen hingewiesen.

Bei peptischen Stenosen wurde vor Beginn der Randomisierung eine Bougierungsbehandlung vorgenommen. Während der Studie erfolgte keine Bougierung mehr.

Bei den Patienten 1 - 14 wurde die doppelblinde Behandlung während 6 Wochen durchgeführt. Anschließend wurden die nicht geheilten Patienten offen weiterbehandelt, nämlich entweder mit Cimetidin oder chirurgisch.

Bei den Patienten 15 - 36 wurde die Doppelblindstudie während insgesamt 12 Wochen durchgeführt. Bei Heilung nach 6 Wochen galt die Studie als beendet. Bei unvollständiger Heilung nach 12 Wochen wurde offen weiterbehandelt, ebenfalls mit Cimetidin oder chirurgisch. Sämtliche therapeutischen Entscheidungen wurden aufgrund des makroskopisch-endoskopischen

Befundes gefällt.

Ergebnisse

Es wurden zunächst 40 Patienten in die Studie aufgenommen. 4 Patienten verließen die Studie wegen unregelmäßiger Medikamenteneinnahme vorzeitig.

30 der 36 behandelten Patienten waren Männer. Das Überwiegen der Männer ist statistisch signifikant ($p < 0,01$). Geschlecht, Alter, Dauer der Erkrankung und Tabakkonsum der cimetidin- und placebobehandelten Gruppe sind identisch (Tab. 29).

	CIMETIDIN	PLACEBO
Anzahl	16	20
davon männlich	14	16
Alter (Jahre $\pm$ SD)	59.4 $\pm$ 10.8	56.2 $\pm$ 14.5
Dauer der Erkrankung (Jahre; SD)	7.6 ; 7.9	5.7 ; 5.9
Zigaretten/Tag; SD	2.6 ; 5.2	2.6 ; 4.9
Alkohol (ml/Tag; SD)	19.7 ; 22.5	38.8 ; 59.2

Tab. 29: Charakteristika der Patienten

Beim Vergleich von Patienten Nr. 1 bis 14 mit Nr. 15 bis 36 fand sich ebenfalls kein Unterschied. Eine Tendenz zu stärkerem Alkoholkonsum bei der placebobehandelten Gruppe ist statistisch nicht signifikant.

Die Schweregrade der Ösophagitis waren wie folgt verteilt:

Grad 1 ein Patient, Grad 2 acht Patienten, Grad 3 neun Patienten und Grad 4 achtzehn Patienten.

Verlauf in den ersten 6 Behandlungswochen:

Insgesamt kam es bei 3 Patienten zu einer Heilung und bei 16 Patienten zu einer Besserung der Entzündung. Bei 17 Patienten blieb die Ösophagitis gleich oder verschlechterte sich. Placebo und Cimetidin unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Ösophagitis. Es läßt sich keine sichere Tendenz zugunsten von Cimetidin erkennen (Tab. 30).

Therapie	n	Heilung	besser	gleich	schlechter
Cimetidin 6 Wochen	16	2	7	6	1
Placebo 6 Wochen	20	1	9	9	1
Cimetidin 12 Wochen*	12 von 16	2	6	3	1
Placebo 12 Wochen*	10 von 20	—	3	4	3

Vergleich mit dem Befund nach 6 Wochen

Tab. 30: Resultate der Doppelblindbehandlung

Die Verhältnisse bei der komplizierten Ösophagitis sind in Tabelle 31 dargestellt. Auch hier zeigt sich kein Vorteil zugunsten von Cimetidin.

Erfolgskriterien bei Kontroll- endoskopie	Stenose oder andere Kompli- kationen	noch vorhanden			geheilt		
	Ösophagitis	gleich oder schlechter	besser	geheilt	gleich oder schlechter	besser	geheilt
Behandlungsart	Cimetidin 1. bis 6. Woche	4	-	-	1	2	-
	Placebo 1. bis 6. Woche	6	2	1	-	2	-
	Cimetidin 6. bis 12. Woche	2	-	1	1	-	-
	Placebo 6. bis 12. Woche	3	1	-	-	-	-
Resultate der doppelblinden und offenen konser- vativen Therapie zusammen		7	4	2	2	2	1

Tab. 31: Therapieverlauf bei der Ösophagitis Grad IV

Die Wirkung auf die Beschwerden ist in Tabelle 32 dargestellt. Unter Placebobehandlung blieben die Beschwerden nach 6 Wochen, verglichen mit dem Anfangsbefund unverändert.

Cimetidin führte jedoch nach 6 Wochen zu einem gegenüber der Placebothherapie und dem initialen Befund statistisch signifikanten Rückgang der Beschwerdeintensität ($p < 0,05$, Rangtest nach Wilcoxon-White).

Medikament	Intensität	Wochen		
		0	6	12
Cimetidin	++	9	3	2
	+	5	8	3
	Ø	2	5	7
Placebo	++	15	10	5
	+	4	8	4
	Ø	1	2	1

Tab. 32: Intensität der Beschwerden im Verlauf der Studie. Die Zahlen entsprechen der Anzahl Patienten ohne (Ø), mit leichten (+) und mit heftigen (++) Beschwerden.

Verlauf von der 6. bis 12. Behandlungswoche:

Eine Fortsetzung der Cimetidintherapie über 12 Wochen nicht aber eine weitere Placebobehandlung, bewirkte eine Verbesserung der endoskopischen Befunde. So kam es unter Cimetidingabe in zwei Fällen zur Heilung, in sechs Fällen zur Besserung und nur in einem Fall zur Verschlechterung der Ösophagitis. Der Unterschied zur Placebothherapie ist statistisch signifikant (Wilcoxon-White, $p < 0,01$).

Auch die Beschwerden besserten sich unter der fortgesetzten Cimetidinbehandlung weiter. Gegenüber dem Resultat der Placebothherapie konnte ein signifikant besseres Resultat erzielt werden.

Gaviscon-Verbrauch

Der mittlere Gaviscon-Verbrauch der placebobehandelten Patienten betrug 36 ± 41 Tabletten pro Woche. Die cimetidinbehandelten Patienten verbrauchten 11 ± 18 Tabletten pro Woche ($p < 0,05$, Wilcoxon-White).

Bei 22 Patienten wurde im Anschluß an die Doppelblindbehandlung nach 6 bzw. 12 Wochen eine offene Cimetidinbehandlung während weiterer 6 bis maximal 12 Wochen angeschlossen. Insgesamt konnte nach doppelblinder und offener Therapie bei 7 von 36 Patienten eine vollständige Heilung der Refluxösophagitis erreicht werden. Nur einer der geheilten Patienten hatte eine Ösophagitis vom Schweregrad IV aufgewiesen, zwei eine Ösophagitis vom Schweregrad III und vier eine vom Schweregrad II bzw. I (Abb. 36).

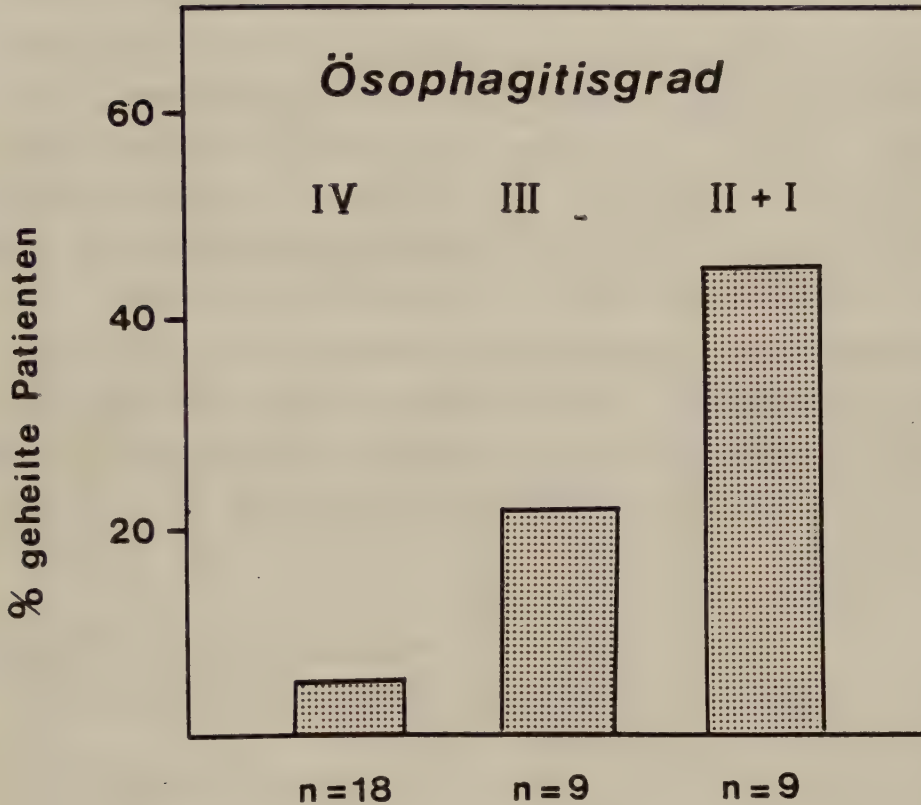


Abb. 36: Anzahl der geheilten Patienten (%), bezogen auf die verschiedenen Ösophagitisstadien.

Diese günstige Abheilung bei niedrigem Schweregrad der Refluxösophagitis ist statistisch signifikant (Wilcoxon-White-Rangtest, $p < 0,01$).

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß Cimetidin in einer Dosierung von 1,6 pro Tag einen günstigen Effekt auf Symptome und Entzündung bei der Reflux-Ösophagitis hat. Eine Änderung der morphologischen Befunde ist jedoch bei der Refluxösophagitis anders als bei der Ulcuskrankheit des Duodenums mit Cimetidin nicht möglich. Auch bei Fortführung der Behandlung über 12 Wochen heilte die Ösophagitis nur bei 25% der Patienten ab. Besonders ungünstig sind die Resultate bei der Ösophagitis vom Schweregrad IV, so daß hier die Therapieresistenz ein wichtiges Argument für eine chirurgische Therapie ist. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich nur bedingt mit anderen bisher publizierten Studien vergleichen. Behar et al. (15) haben allein die Wirkung von Cimetidin auf Refluxbeschwerden geprüft. In der Studie von Wesdorp et al. (229) wurden Patienten mit eingeschlossen, bei denen nach Kriterien von Savary und Miller keine Ösophagitis vorlag. Deshalb fällt bei diesen Untersuchern der Erfolg der Cimetidinbehandlung günstiger aus.

Zusammenfassend ist nach den vorgestellten Ergebnissen eine Cimetidinthherapie der Refluxösophagitis nur für zumindest drei Monate sinnvoll. Rasche Behandlungserfolge, vergleichbar mit denen bei der Ulcuskrankheit, können bei der Ösophagitis nicht erwartet werden.

5.2. Die Behandlung der Refluxösophagitis mit Sucralfat.

Die Erwartungen in Cimetidin als neues Wirkprinzip zur Behandlung der Refluxösophagitis haben sich nicht im erhofften Ausmaße erfüllt (s. Kapitel 5.1.). Pyrogastrone scheint nach eigenen Beobachtungen entgegen einer englischen Studie (175) nicht wirksamer

als Cimetidin zu sein (unveröffentlichte Ergebnisse). Angesichts dieser unbefriedigenden Therapiemöglichkeiten mit den bisher zur Verfügung stehenden Medikamenten ist ein Therapieversuch mit einer neuen Substanz gerechtfertigt.

Sucralfat ist ein basisches Aluminiumsalz, das sich an die Oberfläche peptischer Läsionen bindet (23). Durch diese Eigenschaft wirkt es protektiv gegenüber aggressiven Substanzen wie Salzsäure und Gallensalze und führt zur Abheilung peptischer Läsionen (139).

Sucralfat hat sich bei der Therapie des Ulcus duodeni als wirksam erwiesen (136). In der folgenden prospektiven Studie wurde erstmalig die Wirkung von Sucralfat auf die Refluxösophagitis getestet.

Patienten und Methode

13 Patienten mit Refluxösophagitis (5 Frauen und 8 Männer) wurden in einer prospektiven unkontrollierten Studie untersucht. Ihr Durchschnittsalter betrug 50 ± 16 (SD) Jahre. Bei allen Patienten war endoskopisch-makroskopisch eine Ösophagitis nachgewiesen worden. Die Einteilung der Ösophagitis erfolgte entsprechend den Kriterien von Savary und Miller. Der Schweregrad IV wurde in Fälle mit und ohne entzündliche Veränderungen unterteilt (195). Alle Patienten wiesen einen langfristigen Verlauf ihrer Erkrankung auf, im Mittel 5,4 Jahre (1 bis 13 Jahre). Eine endoskopische Beurteilung der Ösophagitis erfolgte vor Eintritt in die Studie, nach 6 und nach 12 Wochen. Zur Beurteilung des Heilungsverlaufes diente ausschließlich der makroskopische Befund. Von einer Heilung der Ösophagitis wurde gesprochen, wenn die akut entzündlichen Läsionen vollständig verschwanden, von einer Besserung, wenn die entzünd-

liche Veränderung um einen Schweregrad zurückging. Jeweils vor der endoskopischen Untersuchung wurden die Patienten nach ihren Symptomen befragt. Die Symptome wurden wie folgt differenziert: Keine Beschwerden, mäßig, stark, sehr stark. Folgende Symptome wurden im Verlauf beobachtet: Sodbrennen, epigastrischer Schmerz, Dysphagie, Luftaufstoßen, Regurgitation und Erbrechen. Zur Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Symptomatik wurde nach 6 und 12 Wochen jeweils das stärkste der angeführten Symptome (= Leitsymptom) berücksichtigt (190).

Ergebnisse

Bei Eintritt in die Studie hatten 3 Patienten eine Ösophagitis Grad I, zwei Patienten eine Ösophagitis Grad II, ein Patient eine Ösophagitis Grad III und acht Patienten eine Ösophagitis Grad IV mit Barrett-Syndrom und erheblicher Entzündung. 13 Patienten beendeten die Studie, eine Patientin verließ die Studie vorzeitig. Bei drei Patienten kam es nach 6 Wochen zur vollständigen Abheilung, bei sechs weiteren Patienten besserte sich der makroskopische Befund. Nach 12 Wochen trat bei 3 Patienten, bei denen zunächst nur eine Befundbesserung diagnostiziert worden war, eine vollständige Heilung ein. Die Symptome hatten sich nach 6 Wochen bei 8 Patienten gebessert, 4 Patienten waren symptomfrei. Nach 12 Wochen waren die Symptome gegenüber dem Beginn der Studie bei 12 Patienten gebessert, davon waren 9 Patienten völlig symptomfrei. Die Beziehung zwischen makroskopischem Befund und Symptomverhalten ist in Tabelle 33 gezeigt.

		Symptome	
		besser	gleich
Endoskopie	besser	9	0
	gleich	3	1

Tab. 33: Beziehung zwischen endoskopischem Befund und Symptomverhalten nach 12-wöchiger Behandlung mit Sucralfat.

Diskussion

Im Rahmen einer prospektiven Studie bei 13 Patienten mit Refluxösophagitis kam es unter einer 12-wöchigen Sucralfatbehandlung bei 69% der Patienten zu einer Besserung des endoskopischen Befundes, bei 46% trat eine vollständige Abheilung der entzündlichen Läsionen ein. Bei 92% der Patienten besserten sich die Symptome, 69% der Patienten wurden beschwerdefrei. Unter Sucralfat waren nach 6 Wochen deutliche Therapieerfolge hinsichtlich des endoskopischen Befundes

und der Symptomatik zu beobachten; durch eine Verlängerung der Therapie um 6 weitere Wochen konnte bei einigen Patienten sowohl endoskopisch als auch hinsichtlich der Symptome eine weitere Besserung erreicht werden. Sucralfat ist somit offenbar bei der Therapie der Refluxösophagitis wirksam. Es bietet den Vorteil einer nicht systemischen Applikation. Sucralfat entfaltet seine Wirkung lokal und ist deshalb nebenwirkungsarm. Aufgrund unserer prospektiven, allerdings unkontrollierten Studie erscheint Sucralfat zur Behandlung der Refluxösophagitis ebenso wirksam wie Cimitidin. Dies muß jedoch noch im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie mit Cimitidin überprüft werden.

5.3. Bougierungsbehandlung bei peptischer Ösophagusstenose.

Peptische Ösophagusstenosen sind eine Komplikation der chronischen Refluxösophagitis. Man unterscheidet terminale und hochgelegene Ösophagusstenosen. In typischer Weise finden sich die hochgelegenen Stenosen beim Endobrachyösophagus im Grenzbereich zwischen Drüsen- und Zylinderepithel. Leitsymptom der Ösophagusstenosen ist die Dysphagie. Da benigne Stenosen gewöhnlich über Monate und Jahre fortbestehen, adaptieren sich die Patienten meistens (20). Durch Anpassung der Ernährungsweise werden oft geringere Schluckbeschwerden empfunden, als es der objektive Befund erwarten ließe. Die Symptomatik läßt sich in der Regel prompt mittels Bougierung bessern (126). Bislang verfügen jedoch nur wenige Internisten über größere Erfahrungen mit der Bougierungsbehandlung. Eine regelmäßige Nachbetreuung wird deswegen kaum geübt. Im folgenden soll über eigene Erfahrungen bezüglich Praktikabilität und Effektivität mit verschiedenen Bougierungsmethoden berichtet werden. Die Ergebnisse zeigen, daß die

Bougierungstherapie benigner Ösophagusstenosen eine sehr wirksame und risikoarme Behandlungsmethode ist, die eine weitere Verbreitung verdient.

Patienten und Methodik

In den Jahren 1975 - 1980 wurde bei 34 Patienten im Alter von 17 - 78 Jahren wegen einer peptischen Ösophagusstenose eine Bougierungsbehandlung durchgeführt. Bei 12 Patienten lag eine tiefe, bei 22 Patienten eine hohe Ösophagusstenose vor. Die Diagnose erfolgte nach einem festen Schema, das sich in der Abgrenzung gegen Stenosen anderer Ursache, insbesondere gegen maligne Stenosen bewährt hat (Abb. 37).

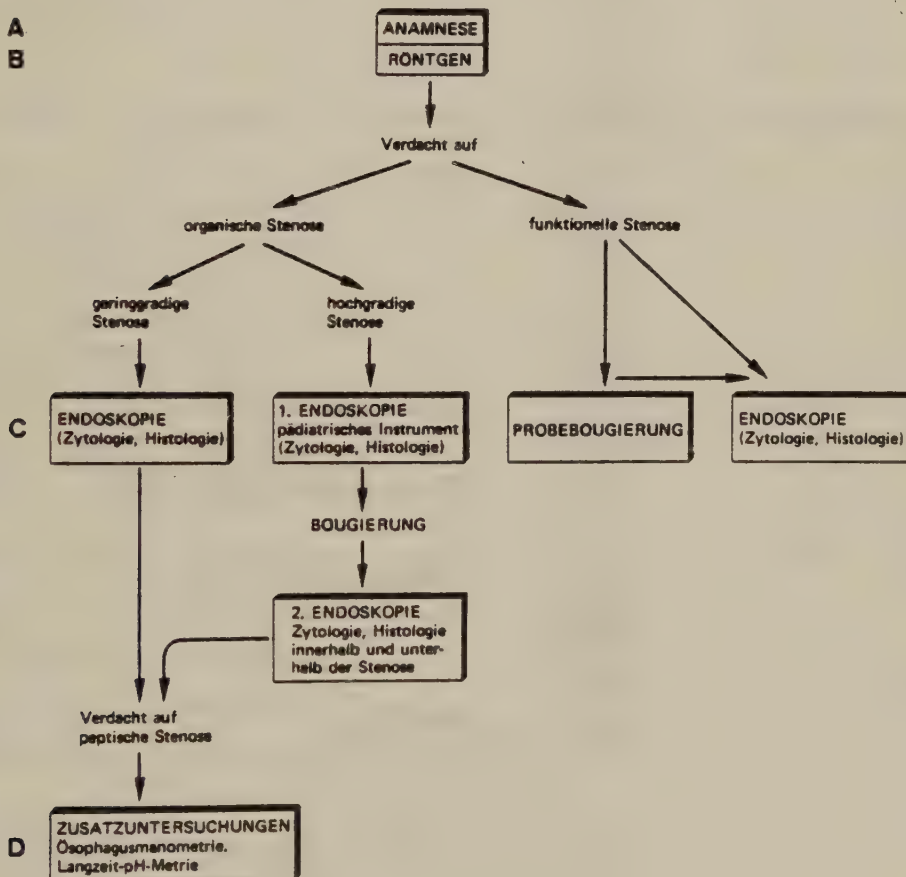


Abb. 37: Diagnostisches Vorgehen bei Ösophagusstenosen

Die Bougierung wurde in der Regel mit flexiblen Gummibougies vom Typ Malloney durchgeführt; in besonderen Fällen mußten Stenosen mit Metalloliven, halbstarren Bougies oder Biopsiezangen geweitet werden. Hierbei wird die Biopsiezange unter endoskopischer Sicht durch die Stenose hindurchgeführt, gespreizt und dann zurückgezogen (Abb. 38).

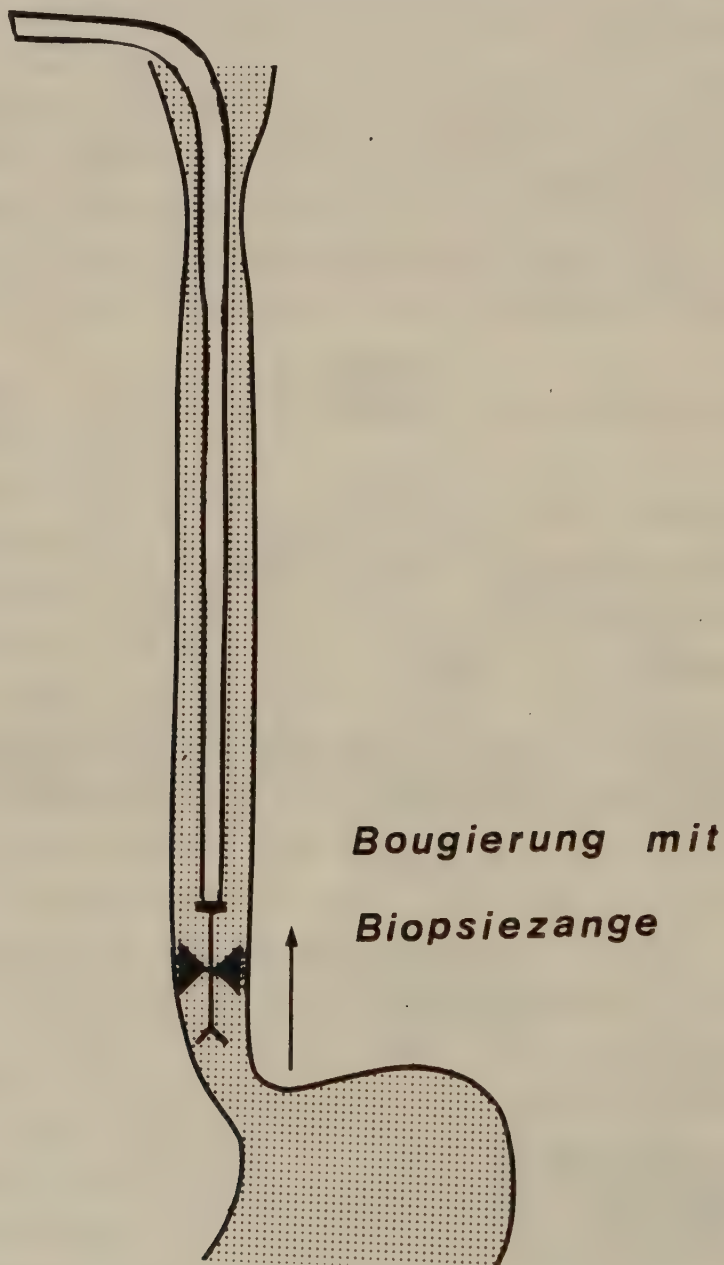


Abb. 38 (s. Text)

Die Behandlung wurde im allgemeinen stationär eingeleitet und dann ambulant in zunächst wöchentlichen Abständen weitergeführt. Bei konstantem Bougierungserfolg wurde auf monatliche bzw. 3-monatige Verlaufskontrollen übergegangen. Erwiesen sich Stenosen als besonders therapieresistent und damit auch zum Rezidiv neigend, wurden die Patienten zur Selbstbougierung angehalten.

Ergebnisse

Bei 25 Patienten ließ sich die Stenose mühelos mit flexiblen Gummibougies weiten. In 5 Fällen gelang dies jedoch erst, nachdem mit anderen Verfahren die Enge überwunden war (Tab. 34).

Patient	Diagnose	Bougierung	Bougierung	Weitere Verfahren
		neg.	pos.	
K.D., ♂, 51 J.	Endobrachy- ösophagus	G	M	G
L.W., ♂, 74 J.	Peptische Stenose	G	M	G
B.L., ♀, 42 J.	Peptische Stenose	G, M	B	G
K.J., ♂, 52 J.	Peptische Stenose	G, M, N	B	M, G
F.E., ♀, 57 J.	Endobrachy- ösophagus	G	N	G
V.R., ♂, 40 J.	Peptische Stenose	G, M, N	OP	M
D.F., ♂, 46 J.	Endobrachy- ösophagus	G, M, N	OP	M

Tab. 34: Komplizierter Bougierungsverlauf bei 5 Patienten. G = Gummibougies, M = Metallolive, B = Biopsiezange, N = Bougierung in Narkose, Op = Operation

Bei zwei dieser Patienten ließ sich die Enge mit Metalloliven etwas weiten, so daß dann auch die Gummibougies passieren konnten. Bei zwei anderen Patienten halfen Gummibougies und Metalloliven - und in einem Fall auch die Bougierung in Narkose - nicht; ein geringes Lumen wurde hier erst nach Aufweitung mit mehreren Biopsiezangen erreicht. Schließlich ermöglichte bei einem weiteren Patienten erst die Dehnung mit halbstarren Bougies in Narkose eine weitere Behandlung mit anderen Verfahren. Zwei Kranke mußten in der Anfangszeit operiert werden, da alle Bougierungsversuche fehlschlagen. Bei 18 Patienten war eine langfristige Bougierung notwendig. Dazu kamen 13 Patienten in regelmäßigen Abständen in die Klinik oder bougierten sich selbst. Sechs Patienten hatten sich zunächst der weiteren Betreuung entzogen und kamen erst mit einem Rezidiv der Stenose erneut zur Behandlung. Sie hatten auch die Eigenbougierung nicht erlernt. Insgesamt kam es bei sechs Patienten siebenmal zu einem Rezidiv. Dafür waren neben der unterbrochenen Folgebougierung erheblicher Alkoholkonsum, flache Rückenlage nach einem operativen Eingriff und orale Antibiotika-Behandlung verantwortlich zu machen (Tab. 35).

7 Rezidive bei 6 Patienten

Grund :	- Weite Entfernung	(4)
	(keine Selbstbougie- rung)	
	- Unkooperatives Verhalten	(1)
	(Alkoholabusus)	
	- Flache Rückenlage	(1)
	(Schenkelhals-Op)	
	- Medikamenten - Ulcus	(1)

Tab. 35

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß die Bougie-
rungsbehandlung bei Patienten mit
peptischer Ösophagusstenose eine
wirksame und risikoarme Therapie
ist. Dies gilt auch grundsätzlich
für die Mehrzahl der anderen
benignen Ösophagusstenosen,
die von der peptischen Ösophagus-
stenose abzugrenzen sind (Tab. 36).

A. peptische Stenosen

1. tiefe peptische Stenose
2. hohe peptische Stenose (zum Beispiel Endobrachyösophagus)

B. Ösophagustumoren

1. *benigne*
 - a) extraluminal
 - b) intraluminal
zum Beispiel Leiomyome,
Polypen,
Zysten
2. *maligne*
 - a) extraluminal (zum Beispiel Bronchialkarzinom)
 - b) intraluminal
zum Beispiel Plattenepithelkarzinom,
Adenokarzinom,

C. funktionelle Stenosen

1. Achalasie
2. Ösophagusspasmus

D. Membranen, Ringe

1. obere Ösophagusmembran (zum Beispiel bei Plummer-Vinson-Syndrom)
2. mittlere Ösophagusmembran (kongenital, erworben)
3. untere Ösophagusmembran (erworben)
4. unterer Ösophagusring (Schatzki-Ring)

E. uncharakteristische Stenosen

1. nach Verätzung
2. nach längerer Magenintubation
3. bei anderen Erkrankungen,
zum Beispiel intramurale Pseudodivertikulose,
Candida-Mykose,
M. Crohn,
Tuberkulose,
rheumatische Erkrankungen

F. Mißbildungen

1. Ösophagus (zum Beispiel Ösophagusatresie)
2. Gefäße (zum Beispiel Dysphagia lusoria)

Die meisten Stenosen lassen sich gut mit flexiblen Gummibougies weiten; mit ihnen ist auch die Selbstbougie-
rung im poststationären Verlauf leicht möglich. Besonders rigide und enge Stenosen bedürfen jedoch am Anfang der Behandlung gelegentlich anderer Verfahren wie der Bougierung mit Metalloliven oder Biopsiezangen. Insbesondere die retrograde Bougie-
rung mit der gespreizten Biopsiezange ermöglicht es, auch sehr enge umschriebene Stenosen so aufzuweiten, daß eine weitere Behandlung mit Metalloliven oder Gummibougies erst möglich wird. Damit sind operative
Therapieverfahren in vielen Fällen zu umgehen. Auch bei geplanter Antirefluxoperation muß die peptische Stenose zuvor aufbougiert werden. Resezierende Operationen werden heute bei benignen Ösophaguserkrankungen wegen der häufigen Spätkomplikationen gemieden.

Nach den ersten erfolgreichen Bougierungen einer peptischen Stenose klagen die Patienten häufig über zunehmende retrosternale Schmerzen und Sodbrennen. Ursache ist entweder eine Wandläsion oder, häufiger, ein durch Aufweitung der Stenose gesteigerter gastro-
ösophagealer Reflux. Deshalb ist von Beginn der Bougierung an eine intensive Antirefluxtherapie notwendig (9).

Die Gefahr eines Rezidivs der Stenose ist dann besonders groß, wenn notwendige weitere Bougierungen ausbleiben, z.B. weil der Patient die Selbstbougie-
rung nicht erlernt hat oder wenn die betreuenden Ärzte an seinem Heimatort nicht über genügende Erfahrung mit der Bougiebehand-
lung verfügen.

6. DISKUSSION

1. Pathogenese

Das Verständnis der Refluxösophagitis als eigenständige Krankheit geht auf Untersuchungen von A. Winkelstein im Jahre 1935 zurück (240). Bis dahin wurden die heute als typisch angesehenen Beschwerden auf infektiös oder chemisch bedingte Veränderungen der Speiseröhre zurückgeführt (66). In der Folgezeit wurden einseitig mechanische Faktoren als Ursache der Refluxösophagitis angeschuldigt.

Insbesondere galt das Vorhandensein einer Hiatushernie als obligate Voraussetzung für die Entwicklung der Krankheit (4). Gegen die Annahme einer wesentlichen pathogenetischen Bedeutung der Hiatushernie sprach jedoch die Beobachtung, daß Patienten mit Hiatushernie keine Refluxösophagitis aufwiesen und andererseits beim Nachweis einer Ösophagitis oft eine Hiatushernie fehlte (45, 80). Mit Entwicklung der Ösophagusmanometrie schließlich fand die Verschlusskraft des UÖS besondere Beachtung. Ein niedriger Sphinkterruhe-
druck sollte die Inkompetenz des UÖS und damit gastro-
ösophagealen Reflux zur Folge haben (45, 165, 236). Doch wurde auch dieses Konzept durch spätere Untersuchungen infrage gestellt (14, 121). Nach heutigem Wissen bestimmen wahrscheinlich mehrere Faktoren Manifestation und Ausmaß der Refluxösophagitis. Es handelt sich hierbei um defensiv und aggressiv wirkende Kräfte, die im Normalfall ein wirksames Gleichgewicht darstellen. Hierzu zählen:

1. wirksame Antirefluxmechanismen,
2. Volumen und schädigende Potenz des Refluxmaterials (Mageninhalt),
3. die Fähigkeit zur Selbstreinigung der Speiseröhre,
4. der "Gewebewiderstand des Ösophagus" (66).

Die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit beschäftigen sich vor allem mit den erstgenannten Faktoren. Im folgenden soll auf die Probleme und die Ergebnisse der Untersuchungen dieser Studie eingegangen werden.

a) Motilität

Für die Messung der Motilität hat die Ösophagusmanometrie eine besondere Bedeutung, vor allem auch deshalb, weil der manometrische Nachweis von pharmakologischen Wirkungen auf die Ösophagusmotilität nicht durch andere Verfahren zu ersetzen ist. Eine Substanz von theoretischer und praktischer Bedeutung ist Pirenzepin. Im Vergleich zum Atropin hat es eine differente anticholinerge Wirkung auf die Ösophagusmotilität; dies führte zu dem Konzept unterschiedlicher Muskarinrezeptoren im cholinergen System (95). Wie sich in der manometrischen Studie zeigte, (Kapitel 3.1.3.1.) hat es einen ungünstigen Einfluß auf Sphinkterruhedruck sowie auf Amplituden und Dauer der Kontraktionen der tubulären Speiseröhre. Pirenzepin sollte deshalb bei Refluxgefährdeten zunächst nicht zur Anwendung kommen, da es gastroösophagealen Reflux fördern kann. Aus den dargelegten Befunden lassen sich somit nicht nur Erkenntnisse über die neurogene und myogene Steuerung der Ösophagusmotilität ableiten (40), sondern sie haben auch unmittelbare Rückwirkungen auf die Therapie.

Dopamin und Proglumid dagegen senken den Druck des UÖS nicht. Untersuchungen beim Opossum hatten gezeigt, daß Dopamin dosisabhängig den Sphinkterruhedruck senkt (173). Der Ösophagus des Opossum ist wegen seiner nahen Verwandtschaft zur menschlichen Speiseröhre ein geeignetes Tiermodell zur Untersuchung von pharmakologischen Einflüssen auf die Motilität (173). Die eigenen Untersuchungen beim Menschen zeigten jedoch keinen Effekt von Dopamin auf den UÖS. Dies spricht dafür

daß am Opossum erhobene Befunde nur mit Einschränkung auf den Menschen übertragbar sind. Sie bedürfen human-physiologischer Kontrollen.

Die gleichzeitige Störung des gastroösophagealen Verschlusses und der Motorik der tubulären Speiseröhre stellt offenbar eine besondere Voraussetzung für eine kompliziert verlaufende Refluxösophagitis dar. Bisherige Einzelbeobachtungen (36, 75) ließen sich in einer prospektiven Untersuchung von 109 Patienten mit primären Motilitätsstörungen der Speiseröhre wie Achalasie und Sklerodermie bestätigen:

Wenn nur die Selbstreinigungsfähigkeit der Speiseröhre gestört, der gastroösophageale Verschuß (UÖS) jedoch intakt ist, führt dies in der Regel nicht zu einer erosiven Ösophagitis. Erst die zusätzliche Schädigung des UÖS ermöglicht die rasche Entwicklung einer schweren Refluxösophagitis.

Nicht selten finden sich bei Patienten mit lang verlaufender Refluxösophagitis motorische Störungen der Speiseröhre, die von einem sklerodemietyptischen Befund nicht zu unterscheiden sind. Es stellt sich somit die Frage, ob die Motilitätsstörung der Ösophagitis vorausging oder erst durch die Ösophagitis selbst hervorgerufen wird (66). Es konnte bei Patienten mit nicht-Reflux-bedingter Ösophagitis erstmals gezeigt werden, daß eine akute Entzündung der Speiseröhre ihre Motilität erheblich behindert. Mit Ausheilung der Ösophagitis kommt es zu einer raschen Normalisierung der Motorik. Wenn jedoch - wie beim gastroösophagealen Reflux - die Noxe fortbesteht, verstärkt die anhaltende Motilitätsstörung die Ösophagitis und erleichtert einen chronischen Verlauf. Zur Bestätigung dieser noch hypothetischen Vorstellungen sind manometrische Untersuchungen im akuten Stadium der Refluxösophagitis und in ihrem weiteren Verlauf not-

wendig. Nur selten gelingt es jedoch, diese akute Phase der Refluxösophagitis zu erfassen, da die Beschwerden häufig am Anfang uncharakteristisch sind und die Patienten erst mit Verzögerung zur Untersuchung kommen. Bei unseren Patienten mit medikamentöser Ösophagitis wurde eine Abnahme des Sphinkterruhedruckes im Gegensatz zu tierexperimentellen Befunden nicht beobachtet.

b) Aggressive Faktoren

Es ist eine Grundfrage der Pathogenese der Reflux-Ösophagitis, welche Substanzen im Refluxmaterial aggressiv wirksam und für die Entzündung verantwortlich sind. Dabei kommen der Salzsäure und dem Pepsin zweifellos die größte Bedeutung zu. Dem steht jedoch entgegen, daß Patienten mit Gastrinom und dadurch bedingter hoher Säuresekretion fast nie eine Ösophagitis haben (59). Andererseits findet sich bei Patienten nach partieller oder totaler Gastrektomie nicht selten eine Ösophagitis, die bei verminderter oder fehlender Säuresekretion andere Ursachen haben muß (230). Dazu zählen u.a. Gallensalze und Lysolecithin, die nach experimentellen Befunden zur Schleimhautschädigung führen können (43, 105, 114, 182).

Im Magenaspirat von Patienten mit Refluxösophagitis wurden erhöhte Konzentrationen von Gallensalzen gemessen (209). Es liegen jedoch direkte Untersuchungen in der Speiseröhre nicht vor. Mit der in Kapitel 3.2. benutzten sogkontrollierten kontinuierlichen Absaugmethode ist es offenbar möglich, Refluxmaterial aus der Speiseröhre zur quantitativen biochemischen Analyse zu gewinnen. Dabei zeigte sich, daß bei Patienten mit schwerer Ösophagitis nach Gastrektomie häufiger Gallensalze und Lysolecithin im Aspirat gemessen wurden als bei Patienten mit nur leichter Ösophagitis. Gallensalze ließen sich immer dann biochemisch nachweisen, wenn das Aspirat sichtbar gelb gefärbt war.

Für die praktische Anwendung kann deshalb gelten: bei gelb gefärbtem Reflux ist eine schwere Reflux-ösophagitis zu erwarten. Zwischen Schweregrad der Entzündung und Intensität der Beschwerden besteht eine signifikante Beziehung. Da dies im allgemeinen für Patienten mit Refluxösophagitis nicht gilt, führt der überwiegend gallige Reflux offenbar zu stärkeren Beschwerden als der saure gastroösophageale Reflux.

c) Defensive Faktoren

Ein weiterer wichtiger Faktor für das Ausmaß der Schädigung ist die mögliche Kontaktzeit des Refluxmaterials mit der Ösophagusschleimhaut. Sie ist bei normaler Motorik der Speiseröhre und bei ungestörtem Speichelfluß klein.

Speichelsekretion löst den Schluckakt aus; sie hat somit Einfluß auf die Schluckfrequenz und schließlich auf die Clearancezeit (99). Speichel hat aber auch einen auswaschenden, verdünnenden und neutralisierenden Effekt bei gastroösophagealem Reflux in die Speiseröhre (66). Nach Instillation eines Säurebolus werden 90-95% der Säure durch wenige peristaltische Kontraktionen aus der Speiseröhre entfernt (214). Die Restsäure jedoch, die die Ösophagusschleimhaut bedeckt, wird rasch durch geschluckten Speichel verdünnt oder neutralisiert (66). Daraus ergibt sich die Frage, ob Sekretion und Beschaffenheit des Speichels bei Patienten mit Refluxösophagitis derart vermindert sind, daß diese Funktion nicht erfüllt werden kann. Hierzu lagen bisher keine Untersuchungen vor. In der hier durchgeführten Studie wurden Flußrate und Protein-, Bicarbonat- und N-Acethylneuraminsäuregehalt des citratstimulierten Speichels von Refluxkranken gemessen und mit gesunden Probanden verglichen. Die Ergebnisse beider Gruppen unterschieden sich nicht. Es ist somit unwahrscheinlich, daß Funktionsstörungen der Speicheldrüsen allein zur Entwicklung einer Refluxösophagitis

führen können.

d) Alkohol

Klinische Beobachtungen lassen einen engen Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholabusus und Ösophagitis vermuten. Dafür finden sich auch zahlreiche experimentelle Hinweise. So kann Alkohol die Aufnahme von H^+ -Ionen und Gallensalze in die Schleimhaut fördern (41). Er hat offenbar einen ungünstigen Einfluß auf den Ruhedruck des UÖS (103, 138) und schwächt die primäre Peristaltik in der unteren Speiseröhre (103). Weiterhin kommt es im Rahmen einer alkoholischen Neuropathie zu einer Beeinträchtigung der Kontraktionskraft, der Kontraktionsamplituden und zu einer Zunahme der nicht fortgeleiteten Kontraktion (24). Schließlich soll akut verabreichter Alkohol den Speichelfluß hemmen und seine Viskosität erhöhen (113). Es ist deshalb überraschend, daß Refluxkranke keinen erhöhten Alkoholkonsum betreiben, wie Ergebnisse der Katamnästischen Studie zeigen.

Manifestation und Entwicklung der Erkrankung wurden demnach bei der Mehrzahl der Patienten nicht durch Alkohol gefördert. Dies gilt auch für Patienten mit Endobrachyösophagus. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihres Alkoholverbrauchs nicht von Patienten anderer Ösophagitisstadien.

Da nach früheren retrospektiven Studien Alkohol die Entwicklung einer Zylinderepithelmetaplasie fördern soll (137, 141), wurde diese Frage am Modell des Rattenmagens untersucht. Durch wiederholte Läsionen der Grenzzone hatte sich im angrenzenden Plattenepithelbereich des Rattenmagens eine Zylinderepithelmetaplasie induzieren lassen (242, 243). Dies ließ sich jedoch durch einmalige Läsion und folgende chronische Alkoholfütterung nicht erreichen. Die so ernährten Tiere wiesen eine den Kontrolltieren vergleich-

bare Wundheilung auf. Insgesamt hat Alkohol wahrscheinlich keinen Einfluß auf Entwicklung und Verlauf der Refluxösophagitis.

2. Klinik

a) Diagnostik

Die Befragung von 45 Patienten mit Refluxösophagitis zeigte, daß Sodbrennen und Luftaufstoßen besonders häufige Symptome sind. Oft sind die Beschwerden durch Belastungssituationen auslösbar. Damit ergibt sich ein Beschwerdebild, das dem der sogenannten funktionellen Oberbauchbeschwerden ähnlich ist. Es besteht damit die Gefahr einer Fehldiagnose, die zu einer inadäquaten Therapie führt. Siegrist et al hingegen fanden als Leitsymptom der Refluxösophagitis epigastrische Schmerzen (190). Damit stellt sich zunächst die Verdachtsdiagnose eines Ulcus ventrikuli oder duodeni, die eher eine weitere aktive Diagnostik fördert. Aus der katamnestischen Studie müssen folgende Konsequenzen gezogen werden: Auch bei bisher als funktionell erachteten Oberbauchbeschwerden sollte frühzeitig eine endoskopische Untersuchung der Speiseröhre durchgeführt werden. Bei normalem makroskopischen Befund müssen möglichst tiefreichende Biopsien 2 cm oberhalb des UÖS entnommen werden. Der histologische Befund von Granulozyten in der Lamina propria gilt dann als wichtiger Hinweis auf eine gastroösophageale Refluxkrankheit (188).

Beweisend für eine Refluxösophagitis ist der endoskopische Befund einer Erosion in der terminalen Speiseröhre, der sogenannten Primäreffloreszenz der Refluxösophagitis (185). Ausmaß und Verteilung der Erosionen bestimmen die Stadieneinteilung der Ösophagitis.

Zusätzlich soll auf polypöse Strukturen geachtet werden, bei denen es sich um entzündliches Granulationsgewebe handeln kann (74). Die dazu durchgeführte prospektive Untersuchung zeigte, daß sich polypöse Strukturen bei etwa 5% der Patienten mit Refluxösophagitis nachweisen lassen. Sie müssen sicher gegen maligne Veränderungen - z.B. beim Endobrachyösophagus - abgegrenzt werden.

Wann sind funktionsdiagnostische Untersuchungen bei der Refluxösophagitis sinnvoll? Die Untersuchungen von gastrektomierten Patienten zeigen, daß Schwere der Entzündung und Ausmaß der Funktionsstörungen nicht parallel auftreten. Die Ösophagusmanometrie ermöglicht keine sichere Aussage, ob und in welchem Ausmaß bei einem Patienten eine Refluxkrankheit vorliegt. Im Mittel lassen sich jedoch bei der Gesamtzahl der Refluxkranken im Unterschied zu gesunden Probanden Motilitätsstörungen erkennen, wie Abnahme des Sphinkterruhedrucks und häufig Reduktion der Kontraktionsamplituden in der distalen Speiseröhre.

Ösophagusmanometrie und Langzeit-pH-Metrie erlauben auch keine prognostische Aussage über die Entwicklung einer Refluxösophagitis. Bei anfänglich ungünstigen Werten war der weitere Verlauf nicht komplizierter als bei nur geringpathologischen Befunden, wie die Untersuchungen der Katamnestischen Studie zeigen.

Die Funktionsdiagnostik ist nur zur Beantwortung bestimmter Fragen geeignet. Hierzu gehört insbesondere der Nachweis primärer Motilitätsstörungen der Speiseröhre. Es hat sich gezeigt, daß bei abnormer Motilität im tubulären Ösophagus das Ergebnis einer operativen Therapie oft schlecht ist (167). Bei schwachen Ösophaguskontraktionen kann nach einer Fundoplikatio eine ausgeprägte Dysphagie auftreten. Andererseits werden vorbestehende Motilitätsstörungen wie

der Ösophagusspasmus durch die Antirefluxoperation nicht verbessert, sondern ebenfalls verschlechtert. Deshalb ist vor Planung einer Operation eine manometrische und pH-metrische Untersuchung indiziert. Patienten mit primären Motilitätsstörungen der Speiseröhre wie Sklerodermie und Achalasie sind krankheitsbedingt oder infolge therapeutischer Eingriffe in besonderem Maße refluxgefährdet. Da bei ihnen die Ösophagitis einen besonders komplizierten Verlauf nimmt, ist hier ebenfalls eine eingehende Funktionsdiagnostik erforderlich.

Eine weitere wichtige Aufgabe der Ösophagusmanometrie ist die exakte Lokalisation des UÖS. Dies ist insbesondere für die Diagnose des Endobrachyösophagus entscheidend (231). Die beweisenden Biopsien mit dem histologischen Nachweis von Zylinderepithel müssen sicher aus der tubulären Speiseröhre erfolgen.

Endoskopisch gelingt die Lokalisation des UÖS bei erheblicher Entzündung und bestehender Hiatushernie häufig nicht; dies ist jedoch in fast allen Fällen manometrisch möglich.

b) Therapie

Es ist das Therapieziel bei der Refluxkrankheit, die Beschwerden zu lindern, die Progredienz der Erkrankung einzudämmen und Komplikationen zu verhindern (93). Es ist bisher immer noch eine kontroverse Frage, ob dies besser medikamentös oder operativ gelingt. In einer eigenen prospektiven Untersuchung ließ sich mit Cimetidin ein günstiger Effekt auf die Symptomatik erreichen; die morphologische Ausheilung wurde jedoch nicht wesentlich beeinflusst. Insbesondere Patienten mit schwerer Ösophagitis wurden nicht wesentlich gebessert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Powell, Jackson et al (168) und Behar et al. (15). Da Cimetidin bisher als das wirksamste Medikament zur Behandlung der Refluxösophagitis galt,

sind die konservativen Therapiemöglichkeiten, besonders bei schwerer Erkrankung, begrenzt. Kürzlich publizierte Therapieergebnisse (175) mit Pyrogastro-ne (Kombination von Carbenoxolon und Alginsäure, Symptombesserung in 89%, Heilung der Entzündung in 95% der Fälle) konnten in unpublizierten Untersuchungen nicht annähernd bestätigt werden. Die sehr guten Ergebnisse einer eigenen unkontrollierten Studie mit Sucralfat (Symptombesserung bei 92%, Besserung des endoskopischen Befundes bei 69% der Patienten) müssen noch durch eine kontrollierte randomisierte Untersuchung überprüft werden.

Von einer chirurgischen Therapie ist nach prospektiven Untersuchungen in etwa 70% der Fälle eine Besserung der Symptomatik und der Ösophagitis zu erwarten (12, 33, 193). Wiederum sprechen Patienten mit fortgeschrittener Refluxkrankheit am schlechtesten auf die Antirefluxoperation an (30). Bei der Langzeitbeobachtung der Patienten bis zu 69 Monate nach Operation zeigte sich, daß zahlreiche Patienten späte Rezidive entwickelten. So wiesen bei der Spätkontrolle nur noch 47% der Patienten den unmittelbar postoperativ gebesserten Zustand auf (30). Insgesamt ist also die Therapie der schweren Refluxösophagitis noch problematisch. Zwar lassen sich häufig die Symptome rasch bessern; dies geht jedoch nicht in allen Fällen mit einer morphologischen Abheilung einher. Demgegenüber hat sich die konservative Bougierungsbehandlung peptischer Ösophagusstenosen als eine in hohem Maß erfolgreiche Therapie erwiesen und frühere resezierende Verfahren weitgehend überflüssig gemacht. Bei guter Mitarbeit des Patienten sind Rezidive selten.

Schlußfolgerungen

Die vorgelegten Untersuchungen zeigen, daß sich mit modernen Methoden viele noch offene Fragen der Ätio-

pathogenese der Refluxkrankheit beantworten lassen. Dies ist die Voraussetzung für eine rasche Diagnostik und Therapie. Mit neu entwickelten Medikamenten gelingt es in der Mehrzahl der Fälle, die Refluxkrankheit erheblich zu bessern. Selbst späte Folgezustände des Krankheitsbildes sind konservativen instrumentellen Behandlungsverfahren noch zugänglich.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Refluxösophagitis ist ein häufiges Leiden. Ihre Ursachen sind aber nur zum Teil bekannt. Die Therapie ist vielfach noch unbefriedigend. Zu Fragen der Ätiopathogenese, Klinik und Therapie der Refluxösophagitis wurden klinische und tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt.

1. Pathogenese

Es werden Bedeutung und Problematik der Ösophagusmanometrie dargestellt. Sie gilt als wichtigste Methode zur Untersuchung von Motilitätsstörungen der Speiseröhre.

Substanzen mit hemmendem Einfluß auf die Motorik des Ösophagus können einen gastroösophagealen Reflux fördern.

Bei Pirenzepin, Dopamin und Proglumid handelt es sich um häufig verordnete Medikamente, die aus theoretischen Überlegungen und nach tierexperimentellen Befunden die Verschlusskraft des UÖS bzw. die Motorik der tubulären Speiseröhre schwächen. Allein Pirenzepin senkt den Druck im UÖS, schwächt die Kontraktionskraft und verkürzt die Kontraktionsdauer. Dieses gestörte Motilitätsmuster begünstigt die Entwicklung einer Refluxösophagitis.

Hierfür sprechen auch Untersuchungen von Patienten mit primären Motilitätsstörungen der Speiseröhre.

11 von 109 Patienten mit Achalasie bzw. Sklerodermie der Speiseröhre wiesen bei prospektiver Untersuchung eine Refluxösophagitis Stadium IV auf. In allen Fällen war es therapeutisch oder krankheitsbedingt zusätzlich zu der typischen Motilitätsstörung der tubulären Speiseröhre zu einer Schädigung des UÖS gekommen. Patienten mit alleiniger Behinderung des Speiseröhrenkörpers erkrankten hingegen nicht an einer Refluxösophagitis.

Rückfluß von Gallensäuren und Lysolecithin kann zu einer schweren Ösophagitis führen. Bei gastrektomierten Patienten wurden in Fällen von ausgeprägter Ösophagitis und erheblichen Beschwerden beide Substanzen im Refluat gemessen. Sie sind offenbar von pathogenetischer Bedeutung und eignen sich diagnostisch als Marker einer schweren Ösophagitis.

Protektive Faktoren sind bisher nur wenig untersucht. Speichelanalysen von 18 Patienten mit Refluxösophagitis unterschieden sich hinsichtlich Protein-, N-Acetylneuraminsäure- und Bicarbonatkonzentration nicht von denen von gesunden Probanden. Störungen der Speichelproduktion haben wahrscheinlich nicht die häufig vermutete Bedeutung für die Pathogenese der Reflux-Ösophagitis.

Alkohol soll die Entwicklung einer Refluxösophagitis und besonders eines Endobrachyösophagus fördern. Ein geeignetes Tiermodell zur Untersuchung dieser Annahme ist der Rattenmagen, der zu einem Teil mit Zylinderepithel und zu einem anderen Teil mit Plattenepithel bedeckt ist. Bei 14 Ratten führte eine einmalige Läsion im Grenzbereich beider Epitheltypen und anschließende isokalorischer Alkoholfütterung über 6 Wochen nicht zu einer Ausbildung einer Zylinderepithelmetaplasie im Plattenepithelbereich. Die Tiere unterschieden sich hinsichtlich der Ausheilung der Läsionen nicht von 14 normal gefütterten Ratten.

Bei einer katamnestischen Untersuchung von 56 Patienten mit Refluxösophagitis ergab sich ebenfalls kein Hinweis, daß chronischer Alkoholkonsum eine Entzündung in der Speiseröhre fördert.

2. Klinik

Über Symptomatik und Verlauf der Refluxösophagitis ist bisher noch wenig bekannt. Es ließ sich zeigen, daß Sodbrennen bei allen Graden der Ösophagitis das häufigste Symptom darstellt; als Leitsymptom wird es

jedoch nur von Patienten mit leichter erosiver Ösophagitis angegeben. Patienten mit nicht-erosiver und schwerer Ösophagitis klagen hingegen besonders über Luftaufstoßen. Zu Beschwerden führen Nahrungsaufnahme (in allen Gruppen) und Belastungssituationen (allein bei Patienten mit histologischer Ösophagitis). Die Intensität der Beschwerden läßt nicht auf den endoskopischen Schweregrad schließen. Mit Ausbildung einer peptischen Stenose kommt es häufig zur Besserung von Sodbrennen und retrosternalen Schmerzen. Die Beschwerden verlaufen schubweise; endoskopisch bleibt die Ösophagitis jedoch eher stationär.

Die Ergebnisse von Ösophagusmanometrie und Langzeit-pH-Metrie lassen keine prognostische Aussage über den Verlauf der Ösophagitis zu. Bei der manometrischen Erstuntersuchung von 45 Patienten wurden für den Druck im UÖS, die Kontraktionsamplituden, Kontraktionsdauer und Fortleitgeschwindigkeit folgende Mittelwerte gemessen: $11,3 \pm 5,9$ mmHg, $35,0 \pm 19,0$ mmHg, $3,6 \pm 1,1$ sec, $3,7 \pm 1,1$ cm/sec. Auch bei später geänderten Ösophagitisstadien unterschieden sich die Patienten hiervon in ihren Werten nicht.

Diese Ergebnisse zeigen, daß sich unabhängig vom manometrischen Ausgangsbefund im weiteren Verlauf eine schwere oder leichte Ösophagitis entwickeln kann. Die Ösophagusmanometrie ermöglicht keine Vorhersage über das zu erwartende Ergebnis der Langzeit-pH-Metrie.

11 Patienten mit einem Ruhedruck des UÖS unter 10 mmHg unterschieden sich hinsichtlich der pH-metrisch gemessenen Refluxzeit nicht von 6 Patienten mit einem Ruhedruck über 10 mmHg. Das traf auch für 7 und 10 Patienten mit niedrigen bzw. normalen Kontraktionsamplituden der tubulären Speiseröhre zu. Demnach ergänzen sich beide Verfahren, sie ersetzen sich nicht.

Bei 11 von 16 Patienten mit Refluxösophagitis nach Gastrektomie fand sich im Vergleich zu gesunden Probanden eine Reduktion der Kontraktionsamplituden in

der distalen Speiseröhre und eine Abnahme des Ruhe-
druckes der unteren Hochdruckzone. Für den einzelnen
Patienten ließ sich jedoch keine Korrelation zwischen
Ausmaß der Motilitätsstörung und Grad der klinisch
bedeutsamen Refluxsymptomatik erkennen. Die Ösopha-
gusmanometrie bietet daher im Einzelfall keine zuver-
lässige diagnostische Entscheidungshilfe.

Die Endoskopie ermöglicht mit dem Nachweis typischer
erosiver Veränderungen Diagnose und Gradeinteilung
der Ösophagitis. Die prospektive endoskopische Unter-
suchung von 55 Patienten mit Refluxösophagitis er-
gab in 5,5% der Fälle zusätzlich den Nachweis poly-
pöser Strukturen in der distalen Speiseröhre. Es
handelt sich hierbei um gefäßreiches Granulations-
gewebe. Diese Veränderungen müssen sicher von malign-
en Neubildungen unterschieden werden. Dies ist be-
sonders wichtig, weil die komplizierte Refluxösopha-
gitis eine potentiell bösartige Erkrankung darstellt.

Nicht-Reflux-bedingte Ösophagitisformen sind selten;
im allgemeinen werden sie zunächst als Refluxösopha-
gitis fehlgedeutet. Untersuchungen von Patienten mit
medikamentöser Ösophagitis, intramuraler Pseudodiver-
tikulose und Herpes-Ösophagitis führten jeweils zu
einem charakteristischen Muster von Symptomen und
Befunden, das eine rasche Diagnose ermöglichen kann.
Im akuten Stadium der Ösophagitis zeigte sich regel-
mäßig eine erhebliche Motilitätsstörung der Speiseröh-
re. Dieser Befund ist bedeutsam für die Pathogenese
der Refluxösophagitis und unterstützt die Annahme eines
circulus vitiosus von Schleimhautschädigung und Moti-
litätsstörung.

Die Therapie der Refluxösophagitis ist bisher noch
unbefriedigend. Die an Cimetidin, einem Histamin-2-
Rezeptorantagonisten, geknüpften Erwartungen haben
sich nicht voll erfüllt. In einer kontrollierten Studie
unterschieden sich nach 6-wöchiger Therapie die Er-
gebnisse der Cimetidin-Therapie nicht von denen nach
Placebogabe. Bei Fortführung der Behandlung über 12

Wochen heilte die Ösophagitis nur bei 25% der Patienten ab.

Sucralfat, ein basisches Aluminiumsalz, führte demgegenüber in einer ersten prospektiven Untersuchung bei 46% der Patienten zu einer vollständigen Abheilung der Läsionen. Bei 69% der Patienten besserte sich der endoskopische Befund; die Mehrzahl der Patienten (92%) war symptomatisch gebessert. Weitere kontrollierte Untersuchungen müssen diesen günstigen Eindruck eines neuen Therapieprinzips der Refluxösophagitis bestätigen.

Peptische Ösophagusstenosen stellen eine Komplikation einer schweren chronischen Refluxösophagitis dar. Sie lassen sich durch eine konsequente Bougierung wirksam und risikoarm behandeln. Dies zeigten Verlaufsbeobachtungen von 34 Patienten; im allgemeinen reichten flexible Gummibougies aus, in besonderen Fällen mußten Stenosen mit Metalloliven, halbstarren Bougies oder Biopsiezangen geweitet werden. Damit lassen sich resezierende Verfahren und deren häufige Folgeprobleme vermeiden.

- 1) Adler, R.H.
The lower esophagus lined by columnar epithelium:
Its association with hiatal hernia, ulcer, stricture,
and tumor.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 45 (1963), 13
- 2) Affolter, H.
Oesophageale Motilitätsstörungen bei Refluxösopha-
gitis.
Leber Magen Darm 2 (1972), 52
- 3) Allen, A., Garner A.
Mucus and bicarbonate secretion in the stomach
and their possible role in mucosal protein.
Gut 21 (1980), 249
- 4) Allison, P.R.
Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia and
the anatomy of repair.
Surg. Gynec. Obstet. 92 (1951), 419
- 5) Allmendinger, G., Kovarik, P., Schmid, E.
Aortoösophageale Fistel als Folge eines perforier-
ten Ulcus pepticum oesophagi.
Z. Gastroenterol. 18 (1980), 568
- 6) Aminoff, D.
Methods for the quantitative estimation of
N-acetylneuraminic acid and their application
to hydrolysates of sialomucoids.
Biochem. J. 81 (1961), 384
- 7) Ask, P., Öberg, P.Å., Tibbling, L.
Frequency content of esophageal peristaltic
pressure.
Am. J. Physiol. 236 (1979), E296
- 8) Ask, P., Tibbling, L.
Clinical evaluation of different fluid-filled
systems for oesophageal manometry.
Scand. J. Gastroent. 14 (1979), 1

- 9) Atkinson, M., Ferguson R., Ogilvie, A.L.
Ergebnisse der konservativen Behandlung der
peptischen Ösophagus-Strikturen.
Akt. Gastrologie 8 (1979), 211
- 10) Barbier, P., Prigot, J., Heimann, R.
Ulcerations digestives induites par le
Chlorure de Potassium. A propos de
16 cas dont 6 gastriques et 1 oesopha-
gien.
Acta Gastroenterol. Belg. 39 (1976), 261
- 11) Bastie, M.J.N., Brenac, B., Pascal, J.P.,
Ribet, A.
Effects of catecholamines and their in-
hibitors to the isolated canine pancreas.
Gastroenterology 72 (1977), 719
- 12) Behar, J., Shehan, D.G., Biancani, P.,
Spiro, H.M., Storer, E.H.
Medical and surgical management of reflux
esophagitis.
N. E.J.M. 1975, 293
- 13) Behar, J., Biancani, P.,
Effect of oral metoclopramide on gastro-
esophageal reflux in the post-cibal state.
Gastroenterology 70, (1976), 331
- 14) Behar, J., Biancani, P., Shehan, D.G.
Evaluation of esophageal tests in the
diagnosis of reflux esophagitis.
Gastroenterology 71 (1976), 9
- 15) Behar, J., Brand, D.L., Brown, F.C.,
Castell, D.O., Cohen, S., Crossley, R.J.,
Pope, C.E., Winans, C.S.
Cimetidine in the treatment of symptomatic
gastroesophageal reflux. A double blind
controlled trial.
Gastroenterology 74 (1978), 441

- 16) Berenson, M.M., Herbst, J.J., Freston, J.W.
Enzyme and ultrastructural characteristics
of esophageal columnar epithelium.
Am.J.Dig.Dis. 19 (1974), 895

- 17) Berg, J.W.
Esophageal herpes: a complication of cancer
therapy.
Cancer 8 (1955), 731

- 18) Berges, W., Wienbeck, M.
Diagnostik bei Sklerodemie des Ösophagus.
Med. Welt 28 (1977), 122

- 19) Berges, W., Wienbeck, M., Strohmeyer, G.
Endoskopische Aspekte der intramuralen
Pseudodivertikulose des Ösophagus.
in Fortschritte der gastroenterologischen
Endoskopie; Hrsg. H.Henning, Bd. 11, 1979,
83; G. Witzstrock, Baden-Baden

- 20) Berges, W., Wienbeck, M.
Therapie benignen Ösophagusstenosen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 105 (1980), 1012

- 21) Berges, W., Rohner, H.G., Wienbeck, M.
Ösophagusulcus nach Einnahme von Emepronium-
Bromid
Leber Magen Darm 10 (1980), 37

- 22) Berges, W., Wienbeck, M.
Funktionstests. in Refluxtherapie;
Hrsg. A.L.Blum, J.R.Siewert, 1981,
374, Springer-Verlag Berlin

- 23) Bighley, L.D., Giesing, D.
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Sucral-
fat. In Sucralfat, eine neue therapeutische Kon-
zeption. Hrsg. W.F.Caspary 1980, 3
Urban & Schwarzenberg, München

- 24) Bleshman, M.H., Banner, M.P., Johnson, R.C., De Ford, J.W.
The inflammatory esophago-gastric polyp and fold.
Radiology 128 (1978), 589
- 25) Blum, A.L., Siewert, R.
Hiatushernie, Refluxkrankheit und Refluxösophagitis.
Internist 18 (1977), 432
- 26) Blum, A.L., Siewert, J.R.
Klinische Symptomatologie in Refluxtherapie
Hrsg. A.L.Blum, J.R. Siewert. 1981, 326
Springer-Verlag Berlin
- 27) Boesby, S., Brandsborg, M., Brandsborg, O.,
Larsen, N.K., Pedersen, S.A.
The effect of carbachol on resting gastro-
oesophageal sphincter pressure and serum
gastrin in normal human subjects.
Scand. J. Gastroent. 11 (1976), 171
- 28) Bokey, L., Hugh, T.B.
Oesophageal ulceration associated with
doxycycline therapy.
Med. J. Aust. 1 (1975), 236
- 29) Booth, D.J., Kemmerer, W.T., Skinner, D.B.
Acid clearing from the distal esophagus.
Arch. Surg. 96 (1968), 731
- 30) Brand, D.L., Eastwood, J.R., Martin, D.,
Carter, W.B., Pope, Ch.E.
Esophageal symptoms, manometry, and
histology before and after antireflux
surgery.
Gastroenterology 76 (1979), 1393
- 31) Bremner, C.G., Lynch, V.P., Ellis, F.H.
Barrett's esophagus: Congenital or
acquired? An experimental study of eso-
phageal mucosal regenerations in the
dog.
Surgery 68 (1970), 209

- 32) Brunnen, P.L., Karmody, A.M., Needham, C.D.
Severe peptic esophagitis.
Gut 10 (1969), 831
- 33) Bucher, P., Lepsien, G., Sonnenberg, A.,
Blum, A.L.
Verlauf und Prognose der Refluxkrankheit bei
konservativer und chirurgischer Behandlung.
Schweiz. Med. Wochenschr. 108 (1978), 2072
- 34) Bürgi, W., Kaufmann, H., Clémenton, G.
Isolierung, Identifizierung und quantitative
Bestimmung von Lysolecithin im menschlichen
Magensaft.
Schweiz. Med. Wochenschr. 105 (1975), 1814
- 35) Caldera, R., Ferrari, C., Romussi, M., Bierti, L.,
Gaudini, S. Curtarelli, G.
Effect of dopamine infusion on gastric and
pancreatic secretion and on gastrin release in
man.
Gut 19 (1978), 724
- 36) Cameron, A.J., Payne, S.
Barrett's esophagus occurring as a complication
of scleroderma.
Mayo Clin. Proc. 53 (1978), 612
- 37) Carter, D.C., Osborne, D.H., Lennon, J.,
Henderson, M.
Effect of cimetidine on lower esophageal
sphincter pressure. In Burland, W.L., Simkins,
M.A. (Ed.) Cimetidine, 1977, 135,
Excerpta Medica, Amsterdam
- 38) Castell, D.O., Harris, L.D.
Hormonal control of gastroesophageal sphincter
strength.
N. E.J.M. 282 (1970), 886

- 39) Castillo, S., Aburashed, A., Kimmelman, J.,
Alexander, L.C.
Diffuse intramural esophageal pseudodiverticulosis.
Gastroenterology 72 (1977), 541
- 40) Christensen, J.
Effects of drugs on esophageal motility.
Arch. Int. Med. 136 (1976), 532
- 41) Chung, R.S.K., Johnson, G.M., Den Besten, L.
Effect of sodium taurocholate and ethanol on
hydrogen ion absorption in rabbit esophagus.
Am.J.Dig.Dis. 22 (1977), 582
- 42) Clark, M.D., Rinaldo, J.A., Eyler, W.R.
Correlation of manometric and radiologic data
from the esophagogastric area.
Radiology 94 (1970), 261
- 43) Cléménçon, G., Burgi, W., Kaufmann, H.
Lysolecithin im Mageninhalt.
Z. Gastroenterol. 1975, 1
- 44) Clocuh, Y.P.A., Hansen, W.
Herpes-Ösophagitis
Dtsch.Med.Wochenschr. 106 (1981), 810
- 45) Cohen, S., Harris, L.D.
Lower esophageal sphincter pressure as an index
of lower esophageal sphincter strength.
Gastroenterology 58 (1970), 157
- 46) Cohen, S., Lipschutz, W.
Hormonal regulation of human lower esophageal
sphincter competence: interaction of gastrin and
secretin.
J. Clin. Invest. 50 (1971), 449

- 47) Cohen, S., Lipshutz, W., Hughes, W.
Role of gastrin supersensitivity in the
pathogenesis of lower esophageal sphincter
hypertension in achalasia.
J. Clin. Invest. 50 (1971), 1241
- 48) Cohen, S.,
Does gastrin play a role in the pathogenesis
of lower esophageal sphincter incompetence.
Digestion 10 (1974), 298
- 49) Cohen, S., Snape, W.J.
Action of metiamide on the lower esophageal
sphincter.
Gastroenterology 69, (1975), 911
- 50) Cohen, S., Morris, D.W., Schoen, H.J., Di Marino,
A.J.
The effect of oral and intravenous metoclopramide
on human lower esophageal sphincter pressure.
Gastroenterology 70 (1976), 484
- 51) Collins, F.J., Matthews, H.R., Baker, S.E.,
Strakova, J.M.
Drug-induced oesophageal injury.
Br. Med. J. 1979, 1673
- 52) Cross, F.S., Wangenstein, O.H.
Role of bile and pancreatic juice in production
of esophageal erosions and anemia.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 77 (1951), 862
- 53) Crowson, T.D., Head, L.H., Ferrante, W.A.
Esophageal ulcers associated with tetracycline
therapy.
J.Am.Med.Ass. 235 (1976), 2747
- 54) Davenport, H.W.
Effect of ¹lysolecithin, digitomin and
phospholipase A upon the dog's gastric
mucosal barrier.
Gastroenterology 59 (1970), 505

- 55) De Carle, D.J., Christensen, J.
A dopamine receptor in esophageal smooth muscle
of the opossum.
Gastroenterology 70 (1976), 216
- 56) Demeester, T.R., Johnson, L.F., Joseph, G.J.,
Toscano, M.S., Hall, A.W., Skinner, D.B.
Patterns of gastroesophageal reflux in health
and disease.
Ann. Surg. 184 (1976), 459
- 57) Depew, W.T., Prentice, R.S.A., Beck, I.T.,
Blakeman, J.M.
Herpes simplex ulcerative esophagitis in a
healthy subject.
Am. J. Gastroent. 68 (1977), 381
- 58) Dilawari, J.B., Newman, A., Poleo, J.,
Misiewicz, J.J.
Response of the human cardiac sphincter to
circulating prostaglandins F_2 and E_2 and
to antiinflammatory drugs.
Gut 16 (1975), 137
- 59) Dodds, W.J., Dehn, T.G., Hogan, W.J.
Severe peptic esophagitis in a patient with
Zollinger-Ellison Syndrome.
Am.J.Roentg. 113 (1971), 237
- 60) Dodds, W.J., Stewart, E.T., Hogan, W.J.,
Stef, J.J., Arndorfer, R.C.
Effect of esophageal movement on intra-
luminal esophageal pressure recording.
Gastroenterology 67 (1974), 592
- 61) Dodds, W.J., Hogan, W.J., Stef, J.J., Miller, W.N.,
Lydon, S.B., Arndorfer R.C.
A rapid pull-trough technique for measuring lower
esophageal sphincter pressure.
Gastroenterology 68 (1975), 437
- 62) Dodds, W.J., Stef, J.J., Hogan, W.J., Hoke, S.E.,
Stewart, E.T., Arndorfer, R.C.
Radial distribution of esophageal peristaltic
pressure in normal subjects and patients with

esophageal diverticulum.
Gastroenterology 69 (1975), 584

- 63) Dodds, W.J., Hogan, W.J., Miller, W.N.
Reflux esophagitis.
Am.J.Dig.Dis. 21 (1976), 49
- 64) Dodds, W.J.
Instrumentation and methods for intraluminal
esophageal manometry.
Arch. Int. Med. 136 (1976), 515
- 65) Dodds, W.J., Hauser, R., Hogan, W.J., Dent, J.,
Patel, O.K., Arndorfer, R.C.
Gastroesophageal reflux and esophageal
clearance in normal human volunteers and
patients with reflux esophagitis.
In Christensen, J., (ed) Gastrointestinal
motility, 1980, 87, Raven Press, New York
- 66) Dodds, W.J., Hogan, W.J., Helm, J.F., Dent, J.
Pathogenesis of refluxesophagitis.
Gastroenterology 81 (1981), 376
- 67) Domschke, W., Domschke, S., Classen, M.,
Demling, L.
Some properties of mucus in patients with
gastric ulcer effect of treatment with
carbenoxolone sodium.
Scand. J. Gastroent. 7 (1972), 647
- 68) Domschke, W., Domschke, S., Classen, M.,
Demling, L.
Die Bedeutung der gastralen Schleimstoffe in
der Therapie.
Med. Welt 25 (1974), 493
- 69) Domschke, W., Domschke, S., Demling, L.
Defective 'lines of defence' in gastric
ulceration.
Acta Hepatogastroenterol. 24 (1977), 129

- 70) Domschke, W., Domschke, S., Hagel, J., Demling, L., Croft, D.N.
Gastric epithelial cell turnover, mucus production, and healing of gastric ulcers with carbenoxolone.
Gut 18 (1977), 817
- 71) Dornhorst, A.C., Harrison, K., Pierce, J.W.
Observations on the normal oesophagus and cardia.
Lancet 1954, 695
- 72) Dürr, H.K., Bode, J.Ch., Bode, Ch., Figarella, C. Sarles, H.
Does chronic intake of alcohol cause changes in the secretory pattern of the parotid gland?
Inserm, 95 (1980), 257
- 73) Eastwood, G.L., Castell, D.O., Higgs, R.H.
Experimental esophagitis in cats impairs lower esophageal sphincter pressure.
Gastroenterology 69 (1975), 146
- 74) Eller, J.L., Zitter, F.M.H., Zuck, T.F., Brott, L.W.
Inflammatory polyp: a complication on esophagus lined by columnar epithelium.
Radiology 98 (1970), 45
- 75) Ellis, F., Cole, F.L.
Reflux after cardiomyotomy.
Gut 6 (1965), 80
- 76) Evans, K.T., Roberts, G.M.
Where do all the tablets go?
Lancet 1976, 1237
- 77) Fansa, O., Skalhegg, B.A.
Quantitative determination of bile acids using thin-layer-chromatography and a purified 3-hydroxysteroid-dehydrogenase.
Scand. J. Gastroent. 9 (1974), 249

- 78) Farack, K.M., Kinnear, D.G., Jabbari, M.
Die intramurale Pseudodivertikulose des
Ösophagus - eine primär radiologische
Diagnose.
Fortschr. Röntgenstr. 130 (1979), 508
- 79) Fishbein, P.G., Tuthill, R., Kressel, H.,
Friedman, H., Snape, W.J.
Herpes simplex esophagitis.
Dig. Dis. Sci. 24 (1979), 540
- 80) Fisher, R.S., Malmud, L.S., Roberts, G.S.
Lobis, J.F.
The lower esophageal sphincter as a barrier
to gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 72 (1977), 19
- 81) Fisher, R.S., Roberts, G.S., Grabowski, C.J.,
Cohen, S.
Inhibition of lower esophageal sphincter
circular muscle by female sex hormones.
Am. J. Physiol. 234 (1978), E 243
- 82) Freeland, G.R., Higgs, R., Castell, D.O.
Lower esophageal sphincter pressure
response to administration of cimetidine
in normal subjects.
Gastroenterology 72 (1977), 28
- 83) Gassmann, R., Baumgartner, R., Leuthold, E.,
Seiler, P., Stocker H.
Die Behandlung des Ulcus pepticum mit
Pirenzepin.
Hrsgb. A.L. Blum, R.Hammer, 1978, 203
Demeter Verlag Gräfelfing
- 84) Giger, M., Sonnenberg, A., Brändli, H., Blum, A.L.
Das Tetracyclin-Ulcus der Speiseröhre.
Klinisches Bild und in-vitro-Untersuchungen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (1978), 1038

- 85) Gillison, E.W., de Castro, V.A.M.,
Nyhus, L.M. Kusakari, K., Bombeck, G.T.
The significance of bile in reflux
esophagitis.
Surg. Gynecol. Obstet. 134 (1972), 419
- 86) Goldberg, H.J., Dodds, W.J., Gee, S.
Role of acid and pepsin in acute experimental
esophagitis.
Gastroenterology 56 (1969), 223
- 87) Gottschalk, A.
Correlation between composition, structure,
shape and function of a salivary mucoprotein.
Nature 1960, 949
- 88) Goyal, R.K., Biancani, P., Phillips, A.,
Spiro, H.M.
Mechanical properties of the esophageal wall.
J. Clin. Invest. 50 (1971), 1456
- 89) Grosse-Brockhoff, F., Grabensee, B.
Therapeutische Beeinflussung der Kontraktilität
in der Klinik.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 42 (1976),
93
- 90) Häring, R., Franke, H.
Gastrektomie und Kardiaresektion beim Magen-
karzinom.
Georg Thieme 1970, 73 (Stuttgart)
- 91) Hahne, W.F.
Proglumide and Benzotript: members of a new
class of CCK receptor antagonists.
Gastroenterology 80 (1981), 1359
- 92) Hale, J.E., Barnardo, D.E.
Ulceration of mouth due to emepronium bromide.
Lancet 1973, 493

- 93) Halter, F.
Therapieziele bei der Refluxkrankheit.
In Refluxtherapie, Hrsgb. A.L. Blum, J.R.Siewert,
1981, 314, Springer, Berlin
- 94) Hamilton, S.R., Yardley, J.H.
Regeneration of cardiac type mucosa and
acquisition of Barrett mucosa after
esophagogastrostomy.
Gastroenterology 72 (1977), 669
- 95) Hammer, R., Berrie, C.P., Birdsall, N.J.M.,
Burgen, A.S.V., Hulme, E.C.
Pirenzepine distinguishes between different
subclasses of muscarinic receptors.
Nature 283 (1980), 90
- 96) Harris, L.D., Pope, Ch.E.
The pressure inversion point: its genesis
and reliability.
Gastroenterology 51 (1966), 641
- 97) Heitmann, P., Wolf, B.S., Sokol, E.M.
Cohen, B.R.
Simultaneous cineradiographic-manometric
study of the distal esophagus: small
hiatal hernias and rings.
Gastroenterology 50 (1966), 737
- 98) Heitmann, P., Möller, N.
The effect of metoclopramide on the
gastroesophageal junction zone and
the distal esophagus in man.
Scand. J. Gastroent. 5 (1970), 620
- 99) Helm, J.F., Dodds, W.J., Hogan, W.J.
Egide, M.S., Wood, C.
Flow and acid neutralization capacity of human
saliva.
Gastroenterology 78 (1980), 1181

- 100) Hendrix, Th. R.
Gastroesophageal reflux and peptic esophagitis.
Pract. Gastroenterology 4 (1980), 18
- 101) Hermanutz, K.D., Lindstaedt, H., Miederer, S.E.
Intramurale Pseudodiverticulose des Ösophagus.
Fortschr. Röntgenstr. 128 (1978), 115
- 102) Higson, R.H.
Oesophagitis as side effect of emepronium.
Br. Med. J. 1978, 201
- 103) Hogan, W.J., Viegas de Andrade, S.R.,
Winship, D.H.
Ethanol-induced acute esophageal motor
dysfunction.
J. Appl. Phys. 32 (1972), 755
- 104) Hogan, W.J., Dodds, W.Y., Hoke, S.E.
Reid, D.P., Kolkhoff, R.K., Arndorfer, R.C.
Effect of glucagon on esophageal motor
function.
Gastroenterology 69 (1975), 160
- 105) Hopwood, D., Bateson, M.C., Milne, G.,
Bonchier, I.A.D.
Effects of bile acids and hydrogenion
on the fine structure of oesophageal
epithelium.
Gut 22 (1981), 306
- 106) Hüpscher, D.N.
Intramural diverticulosis of the
oesophagus.
Radiol. Clin. Biol. 43 (1974), 144
- 107) Humphries, T.J., Castell, D.O.
Effect of oral bethanechol on parameters
of esophageal peristalsis.
Dig. Dis. Sci. 26 (1981), 129

- 108) Johnston, J.H.
Gastric lined esophagus associated with rings
and stenoses.
Ann. Surg. 171 (1971), 641
- 109) Kahle, M., Weber, E.G.
Cysts of the esophagus.
Hepato-Gastroenterol. 27 (1980), 372
- 110) Kaufmann, S.E., Kaye, M.D.
Induction of gastro-oesophageal reflux
by alcohol.
Gut 18 (1978), 336
- 111) Kavin, H.
Oesophageal ulceration due to emepronium
bromide.
Lancet 1977, 424
- 112) Kenwright, S., Norris, A.D.
Oesophageal ulceration due to emepronium
bromide.
Lancet 1977, 548
- 113) Kissin, B., Kaley, M.M.
Alcohol and cancer.
In The Biology of Alcoholism.
B. Kissin, H. Begleiter, (ed) 3 (1974), 481,
Plenum Publishing, New York
- 114) Kivilaakso, E., Fromm, D., Silen, W.
Effect of bile salts and related compounds
on isolated esophageal mucosa.
Surgery 87 (1980), 280
- 115) Kobler, E., Bühler, H., Nüesch, H.J.,
Deyhle, P.
Medikamentös induzierte Ösophagusulcera.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (1978), 1035

- 116) Koelz, H.R., Brändli, H.H., Blum, A.L.
Simple perfusion pump for gastrointestinal
manometry.
Lancet 1975, 1075
- 117) Koelz, H.R., Lepsien, G., Hollinger, A.P.,
Säuberli, H., Largiadir, F., Arnold, R.,
Blum, A.L., Siewert, R.
Effect of intraduodenal peptone on the
lower esophageal sphincter pressure in
the dog.
Gastroenterology 75 (1978), 283
- 118) Koelz, H.R.
Pathogenese von Hiatushernie und Kardiain-
suffizienz.
In Refluxtherapie, Hrsgb. A.L.Blum, J.R.Siewert,
1981, 44, Springer Verlag Berlin
- 119) Kramer, P.
Does a sliding hiatus hernia constitute a
distinct clinical entity?
Gastroenterology 57 (1969), 442
- 120) Kravitz, J.J., Snape, W.J., Cohen, S.
Effect of histamine and histamine antagonists
on human lower esophageal sphincter function.
Gastroenterology 74 (1978), 435
- 121) Krejs, G.J., Seefeld, U., Brändli, H.H.,
Blum, A.L.
Gastro-esophageal reflux disease: correlation
of subjective symptoms with 7 objective esophageal
function tests.
Acta Hepatogastroenterol. 23 (1976), 130

- 122) Kronecker, H., Meltzer, S.
Der Schluckmechanismus, seine Erregung und
seine Hemmung.
Arch. Anat. Physiol. 7 (1883), 328
- 123) Kunert, H.,
Medikamentös induzierte Ösophagusulcera.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (1978), 1278
- 124) Kuntzen, O., Kaess, H.
Zur Wirkung von intravenös appliziertem
Pirenzepin auf die exokrine Pankreas-
funktion.
In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit
Pirenzepin. Hrsgb. A.L. Blum, R. Hammer,
1978, 131, Demeter Verlag, Gräfelfing
- 125) Lankisch, P.G., Knoop, H.
Dopamin-Wirkung auf die basale Pankreassekretion
des Menschen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (1978), 391
- 126) Lanza, F.L., Graham, D.Y.
Bougienage is effective therapy for most
benign esophageal strictures.
J. Am. Med. Ass. 240 (1978), 844
- 127) Lashley, K.S.
Reflex secretion of the human parotid
gland.
J. Exp. Psychol. 1 (1916), 461
- 128) Law, S.W., Sheehan, E.E.
Benign esophageal stricture and the lower
esophagus lined by columnar epithelium:
report of two cases.
Chest 48 (1965), 214
- 129) Levrat, M., Lambert, R., Kirshbaum, G.
Esophagitis produced by reflux of duodenal
contents in rats.
Am. J. Dig. Dis. 7 (1962), 564

- 130) Lichter, J.
Measurement of the gastro-oesophageal acid
reflux: its significance in hiatus hernia.
Br. J. Surg. 61 (1974), 253
- 131) Lind, J.F. Crispin, J.S., Mc Iver, D.K.
The effect of atropine on the gastroesophageal
sphincter.
J. Physiol. Pharmacol. 46 (1968), 233
- 132) Lipshutz, H.W., Eckert, R.J., Gaskins, D.D.,
Blanton, D.E., Lukash, W.M.
Normal lower-esophageal sphincter function
after surgical treatment of gastroesophageal
reflux.
N. Engl. J. Med. 291 (1974), 1107
- 133) Lodge, K.V.
The pathology of non-specific oesophagitis.
J. Path. Bact. 69 (1955), 17
- 134) Lux, G.
Interdigestive intestinale Aktivität - mano-
metrische, myographische und sekretionsanalyti-
sche Untersuchungen bei Normalprobanden und
bei Patienten mit Colon spasticum, chron.
Pankreatitis und Refluxkrankheit der Speise-
röhre.
Habilitationsschrift, Erlangen 1980
- 135) Malfertheiner, P., Wechsler, J.G., Ditschuneit,
H.H., Ditschuneit, H.
Magen- und Parotissekretion bei Adipositas.
Z. Gastroenterol. 19 (1981), 261
- 136) Marks, I.N.
Current therapy in peptic ulcer.
Drugs 20 (1980), 283

- 137) Martini, G.A., Wienbeck, M.
Begünstigt Alkohol die Entstehung eines Barrett-Syndroms (Endobrachyösophagus)?
Dtsch. Med. Wochenschr. 99 (1974), 434
- 138) Mayer, E.M., Grabowski, C.J., Fisher, R.S.
Effects of graded doses of alcohol upon
esophageal motor function.
Gastroenterology 75 (1978), 1133
- 139) Mc Hardy, G., Tesler, M.
Role of sucralfate as an antiulcer agent:
mode of action and clinical results.
Am. J. Gastroenterol. 74 (1980), 86
- 140) Mendl, K., Mc Kay, J.M., Tanner, C.H.
Intramural diverticulosis of the oesophagus
and Rokitansky-Aschoff sinuses in the
gallbladder.
Brit. J. Radiol. 33 (1960), 496
- 141) Messian, R.A., Hermos, J.A., Robbins, A.H.,
Friedlander, D.M., Schimmel, E.M.
Barrett's esophagus. Clinical review of 26
cases.
Am. J. Gastroenterol. 69 (1978), 458
- 142) Meyboom, R.H.
Esophageal injury by doxycycline and tetra-
cycline.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 121 (1977), 1770
- 143) Meyer, W., Vollmar, F., Bär, W.
Barrett-esophagus following to total
gastrectomy.
Endoscopy 2, (1979), 121

- 144) Miller, W.N., Ganeshappa, K.P., Dodds, W.Y., Hogan, W.J., Barrebas, R.F., Arndorfer, R.C.
Effect of Bethanechol on gastroesophageal reflux.
Am..J. Dig. Dis. 22 (1977), 230
- 145) Mokka, R.E.M., Punto, L., Kairaluoma, M.I., Larmi, T.K.I.
Indomethacin and canine lower esophageal sphincter pressure.
Am. J. Gastroenterol. 67 (1977), 366
- 146) Moses, H.L., Cheatham, W.J.
The frequency and significance of human herpetic esophagitis: an autopsy study.
Lab. Invest. 12 (1963), 663
- 147) Müller-Lissner, S.A., Blum, A.L., Siewert, J.R.
Die gastroösophageale Refluxkrankheit.
Dtsch. Med. Wochenschr. 41 (1981), 1325
- 148) Mukhopadhyay, A.K., Weisbrodt, N.W.
Neural organization of esophageal peristalsis: role of vagus nerve.
Gastroenterology 68 (1975), 444
- 149) Mukhopadhyay, A.K., Graham, D.Y.
Esophageal motor dysfunction in systemic disease.
Arch. Int. Med. 136 (1976), 583
- 150) Mukhopadhyay, A.K., Weisbrodt, N.W.
Effect of dopamine on esophageal motor function.
Am. J. Physiol. 232 (1977), E 19
- 151) Mukhopadhyay, A.K.
Effect of substance P on the lower esophageal sphincter of the opossum.
Gastroenterology 75 (1978), 278

- 152) Nagel, W.
Über die Bestimmung von Trypsin und Chymotrypsin
mit Aminosäure-p-nitroaniliden.
Hoppe-Seylers Zeitschr. Phys. Chemie
340 (1965) 1
- 153) Nagler, R., Wolfson, A.W., Lowman, R.M.,
Spiro, H.M.
Effect of gastric intubation on the normal
mechanisms preventing gastroesophageal re-
flux.
N. Engl. J. Med. 262 (1960), 1325
- 154) Nebel, O.T., Castell, D.O.
Lower esophageal sphincter changes after
food ingestion.
Gastroenterology 63 (1972), 778
- 155) Olson, A.M., Schlegel, J.F.
Motility disturbances caused by esophagitis.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50 (1965), 607
- 156) Orlando, R.C., Bozyski, E.M.
Heartburn in pernicious anaemia -
a consequence of bile reflux.
N. Engl. J. Med. 289 (1973), 522
- 157) Owensby, L.S., Stammer, J.L.
Esophagitis associated with herpes simplex
infection in an immunocompetent host.
Gastroenterology 74 (1978), 1305
- 158) Palmer, E.D.
The hiatus hernia - esophagitis - esophageal
stricture complex: twenty - year prospective
study.
Am. J. Med. 44 (1968), 566

- 159) Papp, J.P.
Determination of the lower esophageal sphincter pressure in patients having a Nissen or Belsey fundoplication.
Am. J. Gastroenterol. 71 (1979), 154
- 160) Pearson, J.B., Gray, J.G.
Oesophageal hiatus hernia: long-term results of the conventional thoracic operation.
Br. J. Surg. 54 (1967), 530
- 161) Pellegrini, C.A., Demeester, T.R., Wernly, J.A.
Johnson, L.F., Skinner, D.B.
Alkaline gastroesophageal reflux.
Am. J. Surg. 135 (1978), 177
- 162) Pemberton, J.
Oesophageal obstruction and ulceration caused by oral potassium therapy.
Br. Heart. J. 32 (1970), 267
- 163) Pert, J.H., Davidson, M., Almy, T.P.,
Sleisenger, M.H.
Esophageal catheterization studies.
J. Clin. Invest. 38 (1959), 397
- 164) Peters, J.L.
Benign oesophageal stricture following oral potassium chloride therapy.
Br. J. Surg. 63 (1976), 698
- 165) Pope, Ch.E.
A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 52 (1967), 779
- 166) Pope, Ch.E.
Effect of infusion on force of closure measurements in the human esophagus.
Gastroenterology 58 (1970), 616

- 167) Pope, Ch.E.
Esophageal motility, who needs it ?
Gastroenterology 74 (1978), 1337
- 168) Powel-Jackson, P., Barkley, H., Northfield, T.C.
Effect of cimetidine in symptomatic gastrooesopha-
geal reflux.
Lancet 1978, 1068
- 169) Quigley, J.P., Brody, D.A., Mc Kay, B., Landolina,
W.C., Mc Alister, J.H.
Accurate registration of intralumen pressures
of the digestive tract by two new methods.
Fed. Proc. 9 (1950), 102
- 170) Rabin, M.S., Bremner, C.G., Botha, J.R.
The reflux gastroesophageal polyp.
Am. J. Gastroenterol. 73 (1980), 451
- 171) Rahlf, G., Wilbert, L., Lankisch, P.G.
Hüttemann, U.
Intramural esophageal diverticulosis.
Acta Hepato Gastroenterol. 24 (1977), 110
- 172) Rattan, S., Goyal, R.K.
Effect of nicotine on the lower esophageal
sphincter.
Gastroenterology 69 (1975), 154
- 173) Rattan, S., Goyal, R.K.
Effect of dopamine on esophageal smooth
muscle in vivo.
Gastroenterology 70 (1976), 377
- 174) Raymond, J.I., Khan, A.H., Cain, L.R.,
Ramin, J.E.
Multiple esophagogastric fistulas resulting
from reflux esophagitis.
Am. J. Gastroenterol. 73 (1980), 430

- 175) Reed, P.I., Davies, W.A.
Controlled trial of a new dosage form of
Carbenoxolone (Pyrogastrol) in the
treatment of reflux esophagitis.
Am. J. Dig. Dis. 23 (1978), 161
- 176) Riker, J., Swanson, S., Schweigert, B.
Esophageal ulceration caused by wax-
matrix potassium chloride.
West. J. Med. 128 (1978), 542
- 177) Rösch, W., Lux, G., Schittenhelm, W.
Stimulation of lower esophageal sphincter
pressure by cimetidine, a double blind
study.
Acta Hepatogastroenterol. 23 (1976), 423
- 178) Rösch, W.
Der Barrett-Ösophagus.
Fortschr. Med. 98 (1980), 1240
- 179) Rosen, P., Hajdu, S.I.
Visceral herpes virus infections in patients
with cancer.
Am. J. Clin. Pathol. 56 (1971) 459
- 180) Rosenthal, T., Adar, R., Militianu, J.,
Deutsch, V.
Esophageal ulceration and oral potassium
chloride ingestion.
Chest. 65 (1974), 463
- 181) Rovati, A.L.
Inhibition of gastric secretion by anti-
gastrinic and H₂-blocking agents.
Scand. J. Gastroent. 11 (1976), 113

- 182) Safaie-Shirazi, S., Den Besten, L., Zike, W.L.
Effect of bile salts on the ionic permeability
of the esophageal mucosa and their role in the
production of esophagitis.
Gastroenterology 68 (1975), 728
- 183) Sahmon, R., Hem, B.
Bile reflux esophagitis.
Digestion 22 (1981), 73
- 184) Sanchez, Y.C., Kramer, P., Ingelfinger, F.J.
Motor mechanisms of the esophagus, particularly
of its distal portion.
Gastroenterology 25 (1953), 321
- 185) Savary, M., Miller, G.
Der Ösophagus - Lehrbuch und endoskopischer Atlas.
Gassmann, Solothurn 1977
- 186) Schmidt-Wilcke, H.A.
Tetracyclin - Ulcus der Speiseröhre.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (1978), 2053
- 187) Schneider, R.
Doxycycline esophageal ulcers.
Am. J. Dig. Dis. 22 (1977), 805
- 188) Seefeld, U., Krejs, G.J., Siebenmann, R.E.,
Blum, A.L.
Esophageal histology in gastroesophageal
reflux.
Am. J. Dig. Dis. 22 (1977), 956
- 189) Shapiro, M.J., Sloan, W.C.
Intramural pseudodiverticulosis of the
esophagus.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 86 (1977), 594

- 190) Siegrist, P.W., Krejs, G.J., Blum, A.L.
Symptomatik der gastroösophagealen Reflux-
krankheit.
Dtsch. Med. Wochenschr. 99 (1974), 2088
- 191) Siewert, R., Peiper, H.J.
Die Ösophago-Jejunoplicatio.
Chirurg 44 (1973), 115
- 192) Siewert, J.R., Weiser, F., Jennewein, H.M.,
Waldeck, E.
Clinical and manometric investigations of the
lower oesophageal sphincter and its reactivity
to pentagastrin in patients with hiatus hernia.
Digestion 10 (1974), 287
- 193) Siewert, R., Rosetti, M.
Refluxkrankheit der Speiseröhre.
In: Chirurgie der Gegenwart, Bd. 2, 1974, 1
Urban & Schwarzenberg, München
- 194) Siewert, R., Weiser, H.F., Lepsien, G.,
Peiper, H.J.
Endobrachyösophagus und Adenocarcinom der Speise-
röhre.
Chirurg 50 (1979), 675
- 195) Siewert, J.R., Blum, A.L.
Therapie der Refluxkrankheit der Speiseröhre.
Dtsch. Med. Wochenschr. 105 (1980), 1798
- 196) Skinner, D.B., Belsey, R.H.R., Russel, P.S.
Surgical management of esophageal reflux
and hiatus hernia.
J. Thorac, Cardiovasc. Surg. 53 (1967), 33
- 197) Sonnenberg, A., Weber, K., Koelz, H.R.
Stuby, K., Blum, A.L.
Haemolytic activity in gastric and duodenal
juice.
Acta Hepatogastroenterol. 25 (1978), 459

- 198) Sonnenberg, A., Berges, W., Wienbeck, M.,
Lepsien, G., Siewert, J.R., Blum, A.L.
Welche Faktoren beeinflussen den Erfolg
einer konservativen Behandlung der Reflux-
ösophagitis?
Vhdlg. Dtsch. Ges. Inn.Med. 86 (1980), 882
- 199) Sperling, H.V., D'Altaria, R.A.
Intramural diverticulosis of the esophagus.
Am.J. Dig. Dis. 18 (1973), 978
- 200) Springer, D.J., Da Costa, L.R., Beck, I.T.
A syndrome of acute self-limiting ulcerative
esophagitis in young adults probably due
to Herpes simplex virus.
Dig. Dis. Sci. 24 (1979), 535
- 201) Spruance, S.L.
Overall, J.C., Kern, E.R., Krüger, G.G.,
Pliam, V., Miller, W.
The natural history of recurrent herpes
simplex labialis: Implications for therapy.
N. Engl. J. Med. 297 (1977), 69
- 202) Stacher, G., Steinringer, H., Bauer, P.,
Ehn, I., Schmierer, G.
Die Wirkung von intramuskulärem Pirenzepin,
Atropin und Placebo auf die mahlzeitstimu-
lierte Motilität des Kolons.
In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit
Pirenzepin, Hrsgb. A.L. Blum, R. Hammer,
1978, 139. Demeter Verlag Gräfelfing
- 203) Stanciu, C., Bennett, J.R.
Smoking and gastro-oesophageal reflux.
Br. Med. J. 1972, 780
- 204) Stanciu, C., Hoare, R.C., Bennett, J.R.
Correlation between manometric and pH tests
for gastrooesophageal reflux.
Gut 18 (1977), 536

- 205) Stef, J.J., Dodds, W.J., Hogan, W.H., Lineham, J.H., Stewart, E.T.
Intraluminal esophagus manometry: an analysis of variables affecting recording fidelity of peristaltic pressures.
Gastroenterology 67 (1974), 221
- 206) Stef, J.J., Arndorfer, R.C., Dodds, W.J., Lineham, J.H., Hogan, W.J.
Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry.
Gastroenterology 73 (1977), 23
- 207) Stelzner, F. Lierse, W.
Der angiomuskuläre Dehnverschluß der terminalen Speiseröhre.
Langenbecks Arch. 321 (1968), 35
- 208) Stockbrügger, R., Jaup, B., Dotevall, D., Bozler, G.
Inhibition of gastric acid secretion by pirenzepine in man.
In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsgb. A.L. Blum, R. Hammer
1978, 66, Demeter Verlag Gräfelfing
- 209) Stol, D.W., Murphy, G.M., Collis, J.L.,
Duodeno-gastric reflux and acid secretion in patients with symptomatic hiatal hernia.
Scand. J. Gastroent. 9 (1974), 97
- 210) Sutton, D.R., Gosnold, J.K.
Oesophageal ulceration due to clindamycin.
Br. Med. J. 1 (1977), 1598
- 211) Teschke, R., Stutz, G., Strohmeyer, G.
Increased paracetamol-induced hepatotoxicity after chronic alcohol consumption.
Biochem. Biophys. Res. Com. 91 (1979), 368

- 212) Tetirick, C.E., Thomford, N.R., Vace, W.G.,
Sirinek, K.R.
The portal hypertensive effect of dopamine.
J. Surg. Res. 22 (1977), 671
- 213) Thomas, F.B., Mekhjian, H., Caldwell, J.,
Johnson, J.C.
Esophageal intramural pseudodiverticulosis.
Am.J.Dig.Dis. 22 (1977), 690
- 214) Tolin, R.D., Malmud, L.S., Reilley, J.,
Fisher, R.S.
Esophageal scintigraphy to quantitate
esophageal transit (quantitation of esophageal
transit).
Gastroenterology 76 (1979), 1402
- 215) Troupin, R.H.
Intramural esophageal diverticulosis and moniliasis.
Am. J. Roentg. Rad. Ther. Nucl. Med. 104 (1968), 613
- 216) Valenzuela, J.E.
Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric
relaxation.
Gastroenterology 71 (1976), 1019
- 217) van Neuten, J.M., Janssen, P.A.
Is dopamine an endogenous inhibitor of gastric
emptyng?
In Gastrointestinal Motility in Health and
Disease. H.L. Duthie (ed). 1978, 173,
MTP Press Limited, Lancaster.
- 218) Vantrappen, G.
The influence of Milid on the basal and
peptavlon stimulated gastric secretion.
In:Scientific product profile of proglumide
and double-blind clinical trials (Rotta
Research Laboratories, Milan 1976, 18

- 219) Waldeck, F.
A new procedure for functional analysis of the
lower esophageal sphincter (LES).
Pflügers Arch. 335 (1972), 74
- 220) Waldeck, F., Jennewein, H.M., Siewert, R.
The continuous withdrawal method for the
quantitative analysis of the lower oesophageal
sphincter (LES) in humans.
Europ. J. Clin. Invest. 3 (1973), 331
- 221) Waldeck, F., Jennewein, H. M.
Physiologie des oesophago-gastralen Transports.
In Funktionsstörungen der Speiseröhre,
Hrsgb. R. Siewert, A.L.Blum, F. Waldeck
1976, 34, Springer, Berlin
- 222) Wallin, L., Madsen, T.
12 hour simultaneous registration of acid
reflux and peristaltic activity in the
oesophagus.
Scand. J. Gastroenterol. 14 (1979), 561
- 223) Warren, L.
The thiobarbituric acid assay of sialic
acids.
J. Biol. Chem. 234 (1959), 1971
- 224) Weihrauch, T.R., Korting, G.W., Ewe, K.,
Vogt, G.
Esophageal dysfunction and its pathogenesis
in progressive systemic sclerosis.
Klin. Wschr. 56 (1978), 963
- 225) Weihrauch, T.R., Förster, Ch.F., Kriegelstein, J.
Evaluation of the effect of domperidone on
human oesophageal and gastroduodenal motility
by intraluminal manometry.
Postgrad. Med. J. 55 (1979), 7

- 226) Weiser, H.F.
Bandspeicher-Langzeit-pH-Metrie.
In: Refluxtherapie, Hrsgb. A.L. Blum,
J.R. Siewert, 1981, 388,
Springer, Berlin
- 227) Welch, R.W., Luckmann, K., Ricks, P.M.,
Drake, S.T., Gates, G.A.
Manometry of the normal upper esophageal
sphincter and its alterations in laryngectomy.
J. Clin. Invest. 63 (1979), 1036
- 228) Welch, R.W., Drake, S.T.,
Normal lower esophageal sphincter pressure:
A comparison of rapid vs. slow pullthrough
techniques.
Gastroenterology 78 (1980), 1446
- 229) Wesdorp, E., Bartelsmann, J., Pape, K.,
Dekker, W., Tytgat, G.N.
Oral cimetidine in reflux esophagitis.
A double blind controlled trial.
Gastroenterology 74 (1978), 821
- 230) Wickbom, G., Bushkin, F.L., Woodward, E.R.
Alkaline reflux esophagitis.
Surg. Gynec. Obstet. 139 (1974), 267
- 231) Wienbeck, M., Heitmann, P., Dombrowski, H.,
Schmitz-Moormann, P.
Das Barrett-Syndrom
Leber Magen Darm 3 (1973), 81
- 232) Wienbeck, M., Heitmann, P.
Die pneumatische Dilatation zur Behandlung
der Achalasie der Speiseröhre.
Dtsch. Med. Wochenschr. 98 (1973), 814
- 233) Wienbeck, M.
The present status of esophageal manometry.
Acta Hepatogastroent. 23 (1976), 59

- 234) Wienbeck, M.
Axiale Hiatushernie - operieren oder nicht
operieren?
Internist 20 (1979), 36
- 235) Wienbeck, M., Berges, W.
Die Ösophagusmanometrie
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinder-
heilkunde. 47 (1981), 111
- 236) Winans, C.S., Harris, L.D.
Quantitation of lower esophageal sphincter
incompetence.
Gastroenterology 52 (1967), 773
- 237) Winans, C.S.
Alteration of lower esophageal sphincter
characteristics with respiration and
proximal esophageal balloon distention.
Gastroenterology 62 (1972), 380
- 238) Winans, C.S.
The pharyngoesophageal closure mechanism:
A manometric study.
Gastroenterology 63 (1972), 768
- 239) Winans, C.S.
Manometric asymmetry of the lower-esophageal
high-pressure-zone.
Am. J. Dig. Dis. 22 (1977), 348
- 240) Winkelstein, A.
Peptic esophagitis. A new clinical entity.
J. Am. Med. Ass. 104 (1935), 906

- 241) Winship, D.H., Caflish, C.R., Zboralske, F.F., Hogan, W.J.
Deterioration of esophageal peristalsis in patients with alcoholic neuropathy. Gastroenterology 55 (1968), 173
- 242) Wong, J., Finckh, E.S.
Redistribution of squamous and columnar epithelium after gastric mucosal wounds in the rat. Pathology 2 (1970), 147
- 243) Wong, J., Finckh, E.S.
Heterotopia and ectopia of gastric epithelium produced by mucosal wounding in the rat. Gastroenterology 60 (1971), 279
- 244) Zabinski, M.P., Spiro, H.M., Biancani, P.
Influence of perfusion rate and compliance on esophageal manometry. J. Appl. Physiol. 38 (1975), 177
- 245) Zfass, A.M., Prince, R., Allen, F.N., Farrer, J.T.
Inhibitory β -adrenergic receptors in the human distal esophagus. Am. J. Dig. Dis. 15 (1970) 303

